Über Synthesen in der Pyrrolreihe.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der hohen philosophischen Fakultät (Sektion II)

der Kgl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt am 13. März 1912

von

Paul Hirsch

aus Frankfurt a. M.

MÜNCHEN

Druck von Val. Höfling, Lämmerstraße Nr. 1.

1912.

Über Synthesen in der Pyrrolreihe.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der hohen philosophischen Fakultät (Sektion II)

der Kgl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

vorgelegt am 13. März 1912

von

Paul Hirsch
aus Frankfurt a. M.

MÜNCHEN
Druck von Val. Höfling, Lämmerstrafse Nr. 1.
1912.

Meiner lieben Mutter!

Vorliegende Arbeit wurde im chemischen Laboratorium der Kgl. Akademie der Wissenschaften zu München ausgeführt.

Es sei mir gestattet meinen hochverehrten Lehrern, Herrn Prof. Dr. Oskar Piloty, auf dessen Veranlassung und unter dessen liebenswürdiger Leitung diese Arbeit entstand, sowie seiner Exzellenz Herrn Geheimrat Professor Dr. Adolf Ritter von Baeyer für das meinen Studien entgegengebrachte Interesse meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548316_0006

Inhaltsübersicht.

Seite

Einleitung 9

Kurze Übersicht der synthetischen Versuche 22

Synthesen von Pyrrolhomologen aus Amidoketonen und Ketonen . . . 23

I. Versuche mit Amidoacetonchlorhydrat 24

Synthese des α-β′-Dimethylpyrrols 26

Synthese des α-Phenyl-β′methylpyrrols 28

Synthese des α-β-β′-Trimethylpyrrols 29

Versuche zur Synthese des α-β′-Dimethyl-β-äthylpyrrols . . . 31

Synthese des α-Äthyl-β-β′-dimethylpyrrols 33

II. Versuche mit Amidobutanonchlorhydrat 35

Synthese des α-β-α′-Trimethylpyrrols 37

Synthese des α-β-α′-β′-Tetramethylpyrrols 39

III. Versuche mit Amidopentanonchlorhydrat 40

Synthese von Pyrrolderivaten aus Amidoketonen und Ketosäureestern . . 42

Synthese des α-β′-Dimethylpyrrol-β-Karbonsäureesters . . . 43

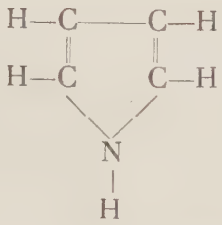
Synthese des β-Methylpyrrols 44

Synthese des α-β-Dimethylpyrrols 47

Einleitung.

Das Pyrrol wurde zuerst im Jahre 1834 von Runge als Bestandteil des Steinkohlenteers beobachtet. Anderson fand es im Jahre 1858 durch Fraktionierung des Knochenteers. Während Runge es nur als schwach basischen Körper kennzeichnen konnte, der die charakteristische Eigenschaft besitzt, einen mit Salzsäure befeuchteten Fichtenspan feuerrot zu färben, gelang es Anderson das Pyrrol rein zu gewinnen und seine Zusammensetzung C_4H_5N zu bestimmen. Der Knochenteer bildete auch späterhin noch das Material, aus dem eine Reihe von Homologen des Pyrrols[1]) in reinem Zustand isoliert wurden.

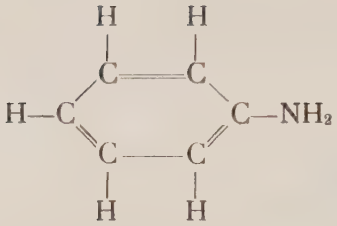
Anschliefsend an einen Bericht über die Reduktion des Isatins zu Indigblau stellte Baeyer[2]) im Jahre 1870 die noch heute gültige Strukturformel

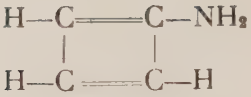


für das Pyrrol auf. Als Stütze für diese Formulierung nahm Baeyer die von Lubavin entdeckte Eigenschaft des Pyrrols ein H-atom gegen Kaliummetall austauschen zu können, das selbst wieder durch die Äthylgruppe ersetzt werden kann.

Ein Jahr zuvor hatte Limpricht[3]) für das Pyrrol die Formel eines Amidotetrols aufgestellt, indem er als Tetrol die hypothetische Verbindung C_4H_4 (= zwei Moleküle C_2H_2) annahm entsprechend dem Benzol C_6H_6 (= drei Moleküle C_2H_2). Das Pyrrol stünde dann in der gleichen Beziehung zum Tetrol wie das Anilin zum Benzol

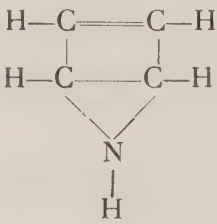
1) Ciamician, Ber. 13, 70; 14, 1054, 1340. — Dennstedt, Ber. 22, 1926.
2) Ber. 3, 516.
3) Ber. 2, 211.





Diese Formulierung hatte wenig Bedeutung, da W i c h e l h a u s [4]) bereits durch eine Reihe von Reaktionen nachgewiesen hatte, dafs das Pyrrol keine Amidogruppe besitzt.

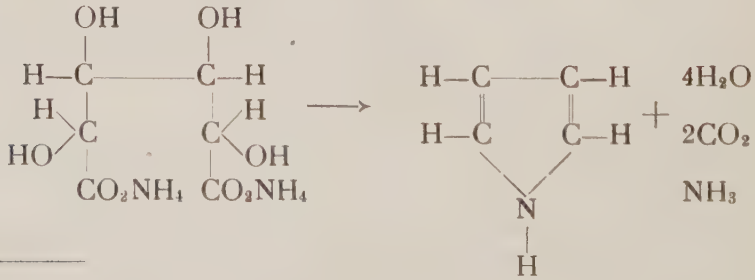
Später wurde von R. S c h i f f ,[5]) der ursprünglich auch die Amidotetrolformulierung bevorzugt hatte, noch die Formel



vorgeschlagen, die aber bald durch die B a e y e r sche wieder verdrängt wurde.

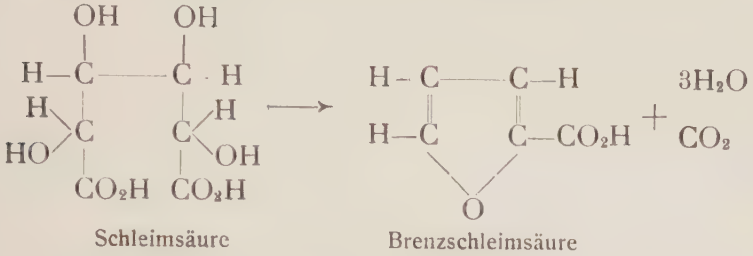
Volle Bestätigung fand die von B a e y e r aufgestellte Formel durch eine Reihe von Synthesen des Pyrrols und seiner Derivate, die zum gröfsten Teil von K n o r r , P a a l und H a n t z s c h herrühren.

Die Synthese des Pyrrols[6]) selbst gelingt durch Destillation von schleim- oder zuckersaurem Ammoniak



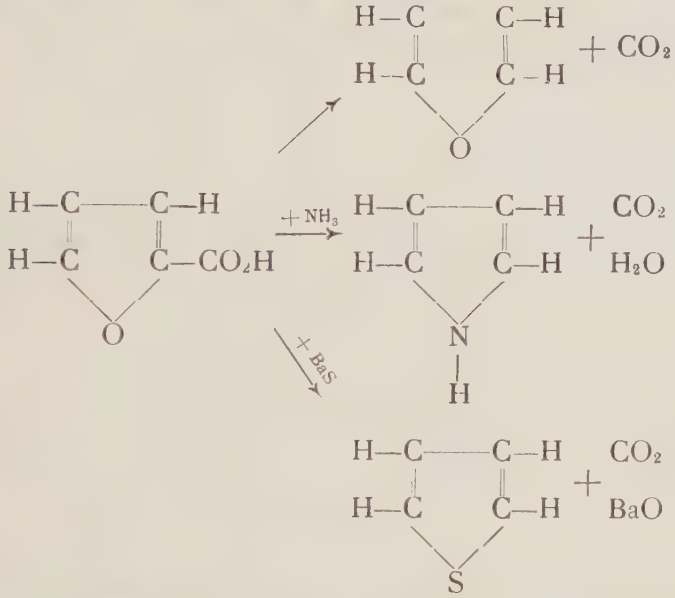
4) Ber. 1, 267.
5) Ber. 10, 1193.
6) Ann. 116, 257.

Diese Synthese verläuft ganz analog der Bildung von Furan und Thiophen aus Schleimsäure bzw. Brenzschleimsäure und Baryumsulfid in zwei Phasen:



Schleimsäure Brenzschleimsäure

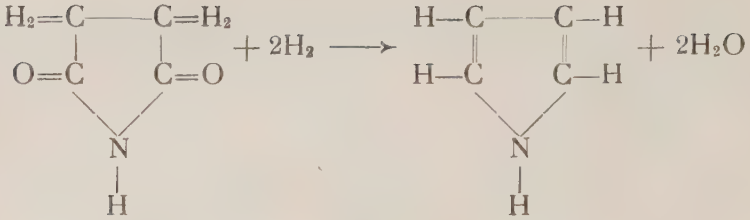
Nachdem sich zunächst Furan-α-carbonsäure, Brenzschleimsäure, gebildet hat, geht diese durch Verlust eines Moleküls CO_2 in Furan, durch Ersatz des Furansauerstoffs durch die Imidogruppe oder durch ein Schwefelatom in Pyrrol oder Thiophen über:



Im Jahre 1877 gelang es Bell[7]) diese Synthese insofern zu erweitern, als er durch Erhitzen von schleimsaurem Äthylamin auf 160° Äthylpyrrol gewann.

Der gleiche Forscher[8]) erhielt einige Jahre später bei der Reduktion von Succinimid über Zinkstaub Pyrrol in geringer Ausbeute.

7) Ber. 10, 1861.
8) Ber. 13, 877.

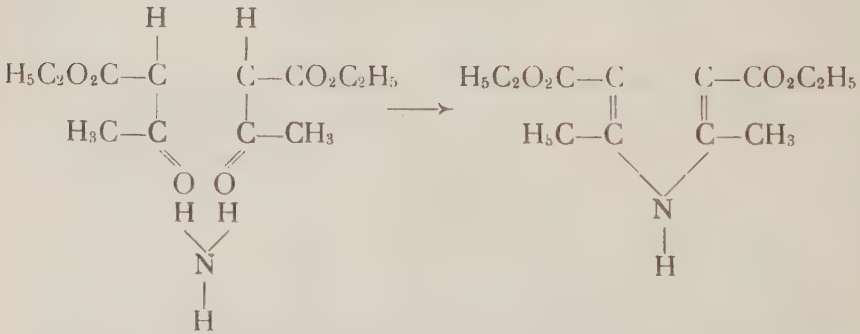


Speziell diese Bildungsweise des Pyrrols, die Bernthsen[9]) gleichzeitig mit Bell beobachtete, wurde eine Hauptstütze für die Baeyersche Pyrrolformel.

Durch die Reindarstellung einer Reihe von Pyrrolhomologen aus dem Knochenteer wurde das Interesse allmählich von dem Pyrrol selbst abgelenkt, so dafs die späteren Synthesen nur mehr zum Aufbau von Pyrrolderivaten dienten.

Knorr hat zwei Reihen von Synthesen durchgeführt: Bei den einen kondensierte er 1-4-Diketone und Ammoniak, bei den andern unterwirft er Ketone und Isonitrosoketone der gemeinsamen Reduktion.

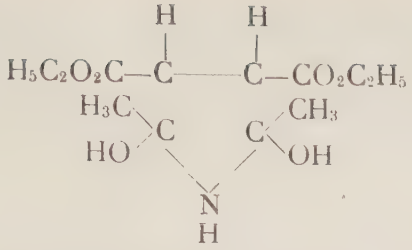
Für die erstere Reihe verwandte Knorr[10]) nicht die 1-4-Diketone selbst, deren Grundtyp das Acetonylaceton wäre, sondern er ging von entsprechenden Carbonsäureestern, zunächst dem Diacetbernsteinsäureester aus. Dieser vereinigt sich bereits bei gewöhnlicher Temperatur in neutraler oder essigsaurer Lösung mit Ammoniak oder primären Aminen unter Wasseraustritt zu Pyrrolderivaten



Als Zwischenprodukt nimmt Knorr eine Additionsverbindung des Ammoniaks an die beiden Carbonylgruppen des Diacetbernsteinsäureesters an

9) Ber. 13, 1047.

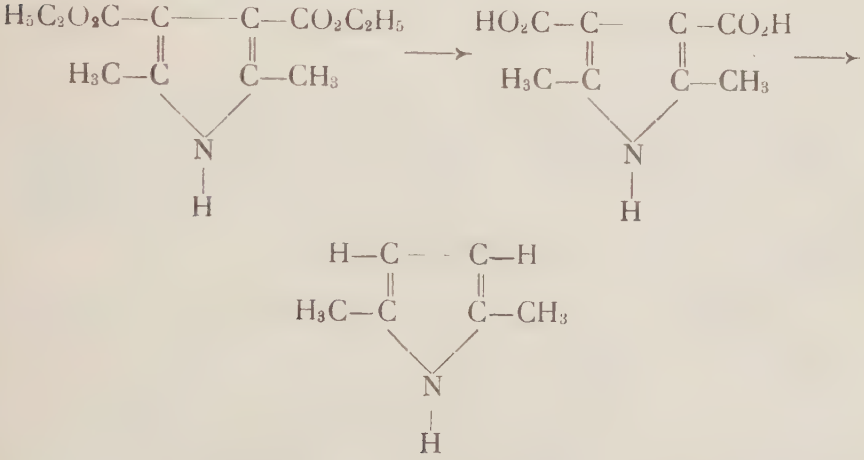
10) Ann. 236, 292. Ber. XVIII, 299, 1558.



die dann unter spontanem Wasserverlust in das Pyrrolderivat übergeht.

An Stelle von Ammoniak konnte Knorr mit Erfolg auch primäre Amine, Aminosäuren oder auch Hydroxylamin verwenden, wodurch die entsprechenden am N substituierten Derivate entstanden.

Die auf diesem Wege gebildeten Pyrrolcarbonsäureester lassen sich durch wäfsriges oder alkoholisches Kali verseifen zu den entsprechenden Carbonsäuren, die durch Erhitzen über ihren Schmelzpunkt hinaus unter Abspaltung von CO_2 in die Pyrrolhomologen übergehen. Knorr stellte so das α-α'-Dimethylpyrrol aus Diacetbernsteinsäureester und Ammoniak dar:

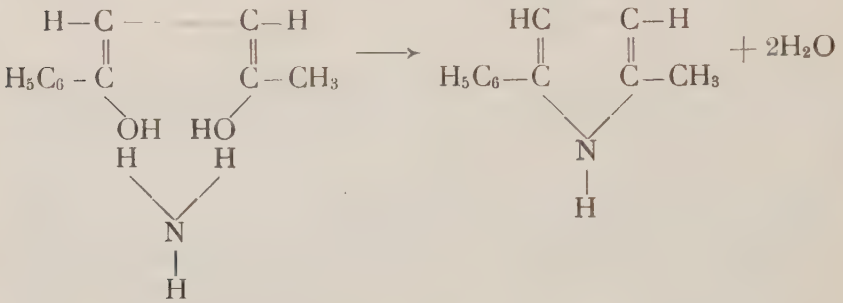


und aufserdem noch eine Reihe von Pyrrolen, die auch am N substituiert sind.

Gleichzeitig mit Knorr gelang es Paal[11]) aus einem 1-4-Diketon, das nicht wie der Diacetbernsteinsäureester durch Carboxyle

11) Ber. 18, 367.

stabilisiert ist, dem Acetophenonaceton $C_6H_5-CO-CH_2-CH_2-CO-CH_3$ ein Pyrrolderivat zu gewinnen. P a a l erhitzte dieses Keton mit überschüssigem alkoholischem Ammoniak eine Stunde im Einschlufsrohr auf 150° und erhielt so α-Phenyl-α′-methylpyrrol



P a a l konnte diese Reaktion später auch auf Acetonylaceton und Acetophenonacetessigester übertragen, so dafs diese Synthese allgemein für die 1-4-Diketone der Formel

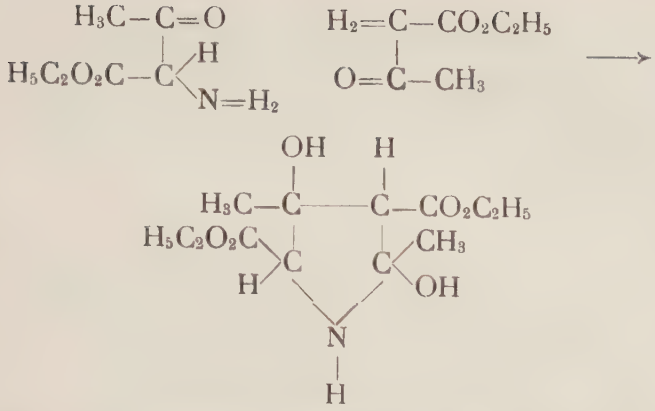
$$R_1-CO-CHR_2-CHR_3-CO-R_4$$

Gültigkeit gewann.

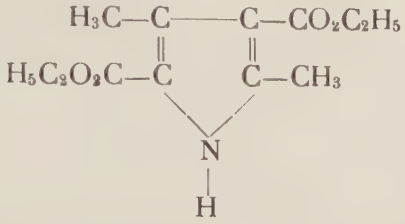
Während bei allen diesen Synthesen stets Pyrrolhomologe entstehen, bei denen die H-atome der beiden α-Stellungen und eventuell noch der Imidowasserstoff durch aliphatische oder aromatische Reste vertreten sind, konnte K n o r r [12]) durch die Reduktion äquivalenter Mengen von Acetessigester und Isonitrosoacetessigester α-β′-Derivate des Pyrrols gewinnen.

Er führte die Reduktion eines Gemenges der beiden Körper mit Zinkstaub in stark essigsaurer Lösung aus und erhielt so das Pyrrolderivat in einer Ausbeute von 33 Prozent des angewandten Acetessigesters. K n o r r nimmt für diese Reaktion zwei Phasen an: Zunächst wir die Isonitrosogruppe zur Amidogruppe reduziert, die sich an das Carbonyl des Acetessigesters addiert, während gleichzeitig die Ketogruppe des Isonitrosoacetessigesters in die Methylengruppe des Acetessigesters nach Art der Aldolbildung kondensierend eingreift:

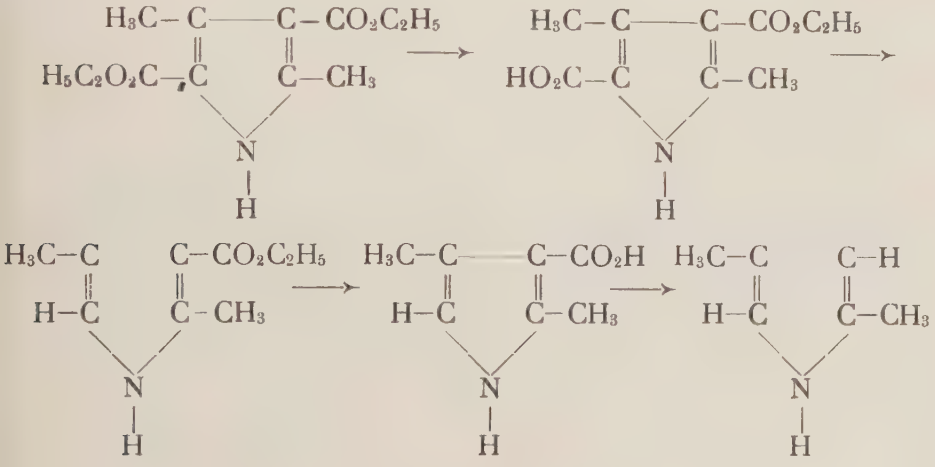
12) Ann. 236, 317.



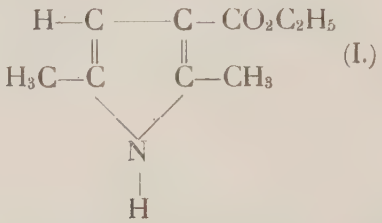
Durch spontane Wasserabspaltung liefse sich dann die Bildung des α-β′-Dimethylpyrrol-α′-β-Dicarbonsäureesters aus dem hypothetischen Zwischenprodukt leicht erklären:



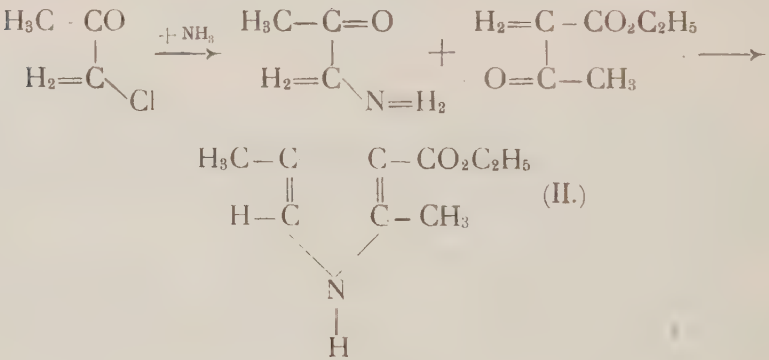
Durch allmählichen Abbau gelangte K n o r r zur entsprechenden Estersäure, zum Monocarbonsäureester, zur Monocarbonsäure und schliefslich zum α-β′-Dimethylpyrrol:



Im Jahre 1890 fand Hantzsch[13]) eine neue Bildungsweise von Pyrrolderivaten. Er versetzte ein Gemenge von Chloraceton und Acetessigester langsam mit überschüssigem konzentriertem Ammoniak und gewann in einer Ausbeute von höchstens 20 Prozent den α-α′-Dimethylpyrrol-β-carbonsäureester

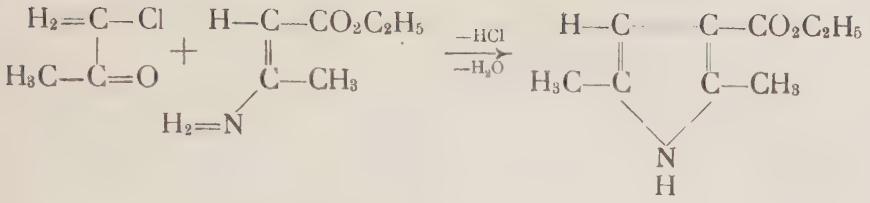

(I.)

Dafs bei dieser Synthese ein Derivat des α-α′-Dimethylpyrrols gebildet wird, ist insofern etwas auffallend, als man erwarten konnte, dafs das Ammoniak zuerst mit dem Chloraceton Amidoaceton bilden, und erst dieses mit dem Acetessigester kondensiert werden würde; hierbei müfste jedoch der Ester des α-β′-Dimethylpyrrols entstehen:

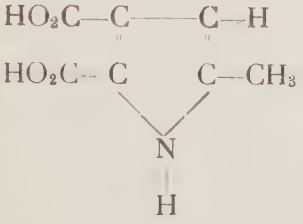

(II.)

Hantzsch konnte durch Vergleich des nach seiner Methode dargestellten Esters und des daraus gewonnenen Pyrrols mit den bereits von Knorr dargestellten die Konfiguration I als die richtige bestimmen, und erklärte den Verlauf der Synthese folgendermafsen: Das Ammoniak tritt zuerst mit dem Acetessigester zu Amidokrotonsäureester zusammen, der dann durch Verlust je eines Moleküles Wasser und Salzsäure das Derivat des α-α′-Dimethylpyrrols erzeugt:

13) Ber. 23, 1474.



Feists[14]) „Studien in der Furan- und Pyrrolgruppe“ brachten nichts wesentlich Neues, basierten vielmehr auf den früheren Knorrschen und Hantzschen Arbeiten. Von besonderem Interesse für meine Arbeit ist die Beobachtung Feists, dafs Oxalessigester, Chloraceton und Ammoniak, nach der Synthese von Hantzsch vereinigt, in der Hauptsache Pyridonderivate entstehen lassen, dafs die neutralen Öle des Reaktionsproduktes aber, mit wäfsrigem Kali verseift und mit Wasserdampf destilliert, ein Pyrrol lieferten. Entsprechend dem von Hantzsch gegebenen Reaktionsverlauf, hält Feist es für α-Methylpyrrol, entstanden aus der α-Methyl-α′-β′-pyrroldicarbonsäure



Leider konnte Feist dieses α-Methylpyrrol nicht analysieren, auch die Angabe seines Siedepunktes fehlt, da es nur in sehr geringen Mengen entstand.

Knorr[15]) erweiterte im Jahre 1902 seine früheren synthetischen Versuche wesentlich dadurch, dafs er, an Stelle der bisher angewandten Isonitrosoketonsäureester, Isonitrosoketone mit einer Reihe von β-Ketonsäureestern, β-Diketonen, β-Ketoaldehyden und Ketonen kombinierte. Er verwandte unter Beibehaltung der Reduktionsmethode mit Zinkstaub in eisessigsaurer Lösung folgende vier Isonitrosoketone:

---

14) Ber. 35, 1537, 1545.
15) Ber. 35, 2998.

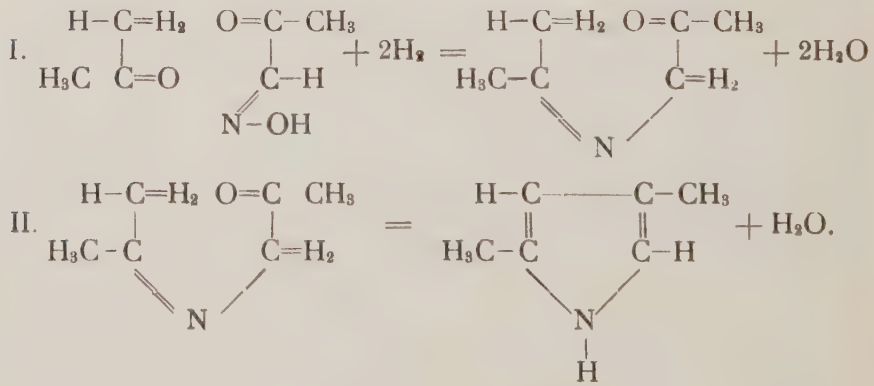
1. Isonitrosoacetophenon,
2. Isonitrosodesoxybenzoin,
3. Isonitrosoacetondicarbonsäuredimethylester,
4. Isonitrosoaceton.

Fast überall konnte Knorr zum mindesten die Bildung von Pyrrolderivaten durch die Fichtenspanreaktion nachweisen.

In spezieller Beziehung zu meiner Arbeit stehen die Versuche mit Isonitrosoaceton, die Knorr in einer Tabelle zusammenfafst:

Mit Isonitrosoaceton wurden kombiniert	Resultat:
1. Acetessigester	ca. 50 Prozent des Pyrrolderivates.
2. Acetylaceton	ca. 30 Prozent des Pyrrolderivates.
3. Benzoylaceton	Spuren von Pyrrol durch Fichtenspan nachgewiesen.
4. Aceton 5. Methyläthylketon	Produkte, die erst nach dem Behandeln mit konzentrierter H_2SO_4 Pyrrolderivate gaben.

Über seinen Versuch α,β'-Dimethylpyrrol aus Aceton und Isonitrosoaceton darzustellen teilt Knorr mit, dafs bei der Reduktion der beiden Körper mit Zinkstaub und Eisessig zunächst eine Lösung erhalten wurde, die keine Fichtenspanreaktion zeigte. Erst nach dem Mischen dieser Lösung mit der gleichen Menge konzentrierter Schwefelsäure konnte die Bildung des Pyrrolderivates nach einiger Zeit durch Fichtenspanreaktion erwiesen werden. Für den Verlauf dieser Reaktion nimmt Knorr zwei Phasen an:

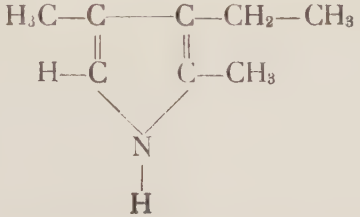


Das Pyrrolderivat liefs sich aber nicht in reiner Form isolieren, da der gröfste Teil des durch Reduktion entstandenen Amidoacetons sich in Dimethylpyrazin verwandelt hatte. Eine Trennung der beiden Basen gelang bei der Ähnlichkeit ihrer Eigenschaften nicht. Der Versuch, die Pyrazinbildung durch Anwendung eines Überschusses von Aceton zurückzudrängen ergab kein wesentlich besseres Resultat; das Auftreten von Kondensationsprodukten des Acetons erschwerte noch die Aufarbeitung.

Erwähnenswert ist noch die Beobachtung Knorrs, dafs bei Parallelversuchen mit Isonitrosoacetophenon und Amidoacetophenon, sofern überhaupt ein Pyrrol in reiner Form entsteht, bei Anwendung von Amidoacetophenon die Ausbeute eine bessere ist.

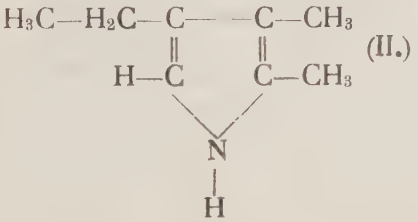
Die Veranlassung zu meiner Arbeit gaben die Studien Pilotys über die dem komplizierten Gebilde des Blutfarbstoffs zugrunde liegenden einfachen Pyrrolhomologen.

Piloty und Quitmann[16]) untersuchten das durch Reduktion des Hämatoporphyrins mittels Zinn und Salzsäure gewonnene Hämopyrrol genauer und stellten fest, dafs dasselbe ein nicht einheitlicher Körper sei, glaubten aber beweisen zu können, dafs dem Hauptbestandteile desselben die Konstitution eines α-β′-Dimethyl-β-äthylpyrrols



(I.)

zukomme. Ferner erhielten diese beiden Forscher aus der von Piloty entdeckten Phonopyrrolcarbonsäure durch CO_2-Abspaltung ein Pyrrolderivat, das sie für ein Isomeres des Hämopyrrols ansahen und ihm die Konstitution eines α-β-Dimethyl-β′-äthylpyrrols



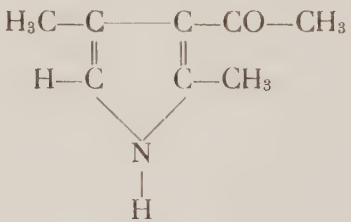
(II.)

16) Ann. 377, 314.

zusprachen. Piloty behielt für das eine den von früheren Forschern auf diesem Gebiet eingeführten Namen Hämopyrrol bei und bezeichnete das andere als Phonopyrrol. Er konnte auch eine Reihe von Gründen anführen, die es wahrscheinlich machten, daſs dem Hämopyrrol die Formulierung I, dem Phonopyrrol die Formel II zukommt.

Meine Aufgabe sollte es sein, durch Synthese der beiden Pyrrolderivate die Konstitutionsfrage der Blutfarbstoffderivate zu lösen.

Noch währenddem ich mit den unten beschriebenen Versuchen in diesem Sinne beschäftigt war, publizierte Knorr[17]) synthetische Versuche zur Lösung der Konstitutionsfrage des Hämopyrrols. Während Sauerstoffderivate des Pyrrols, wie Acetylpyrrole oder auch Pyrrolidone, durch naszierenden Wasserstoff stets zu Pyrrolinen oder Pyrrolidinen reduziert werden, konnte Knorr nach einem Verfahren von L. Wolff das α-β′-Dimethyl-β-acetylpyrrol



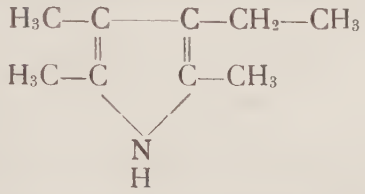
zum α-β′-Dimethyl-β-äthylpyrrol reduzieren. Die Wolffsche Reduktionsmethode beruht darauf, daſs man das Hydrazon eines Ketons durch Erhitzen mit Natriumäthylat in den entsprechenden Kohlenwasserstoff überführen kann. Merkwürdigerweise erwies sich das von Knorr auf diese Weise gewonnene α-β′-Dimethyl-β-äthylpyrrol mit keinem der beiden von Piloty aus dem Blutfarbstoff gewonnenen Pyrrolen als identisch.

Kurze Zeit nach der Knorrschen Publikation teilte H. Fischer[18]) mit, daſs er bei Wiederholung des Knorrschen Versuches trotz genauer Einhaltung der gegebenen Versuchsbedingungen insofern auf einen Widerspruch gegenüber den Knorrschen Angaben gestoſsen sei, als er das Hydrazon nicht in kristallisiertem Zustand erhalten konnte. Diese Beobachtung, die auch ich bei der Wiederholung des Knorrschen Versuches machte, bestätigte kurz

17) Ber. 44, 2758.
18) Ber. 44, 3313.

darauf Willstädter,[19]) der jedoch durch Reduktion des nicht kristallisierten, syrupösen Hydrazons das gleiche Pyrrol wie Knorr gewinnen konnte.

Gleichzeitig mit diesen synthetischen Versuchen veröffentlichten Fischer[18]) und Willstädter[20]) Arbeiten über aus dem Blutfarbstoff gewonnenes Hämopyrrol. Fischer fand, im Gegensatz zu dem bei 108° schmelzenden Hämopyrrolpikrat Pilotys, ein Pikrat, dessen Schmelzpunkt bei 120° liegt, und Willstädter gelang es durch fraktioniertes Ausfällen des Rohhämopyrrols mit wäfsrig-ätherischer Pikrinsäure aus diesem drei Pikrate zu isolieren, die er dann in die entsprechenden Pyrrole zurückverwandelte. Für eines dieser Pyrrole von der Zusammensetzung $C_8H_{13}N$, die Willstädter als Hämo- und Isohämopyrrol bezeichnete, konnte er die Identität mit dem Hämopyrrol Pilotys erweisen, während das dritte, das er als Phyllopyrrol bezeichnete, sich als kohlenstoffreicher erwies und die vermutliche Zusammensetzung eines α-α′-β-Trimethyl-β′-äthylpyrrols



besitzt. Das Isohämopyrrol zeigte Eigenschaften, die von denen des Phonopyrrols abwichen, weshalb Willstädter die beiden Körper nicht für identisch hält. Während Piloty aus dem Phonopyrrol kein kristallisiertes Pikrat gewinnen konnte, liefert das Isohämopyrrol ein Pikrat vom Schmelzpunkt 119°, übereinstimmend mit dem von Fischer gefundenen.

Unter Einrechnung des Knorrschen synthetischen Produktes sind demnach im ganzen vier Pyrrole beschrieben, denen die Formeln eines α-β-Dimethyl-β′-äthylpyrrols und eines α-β′-Dimethyl-β-äthylpyrrols zukommen sollen. Da es beim Arbeiten mit Gemischen von Pyrrolen sich wiederholt gezeigt hat, dafs diese Eigenschaften zeigen, die von denen der Bestandteile wesentlich abweichen, so ist es möglich, dafs das Phonopyrrol und eventuell auch das synthetische Pyrrol Knorrs Gemische sind, und sich daraus vielleicht eine Lösung des Rätsels ergibt, dafs vier Strukturisomere beobachtet wurden, während nur zwei möglich sind.

19) Ber. 44, 3707.
20) Ann. 385, 188.

Die Knorrsche Methode zur Synthese von Pyrrolderivaten leidet an dem Nachteil, daſs sie nur eine geringe Anzahl von Variationen zuläſst, insbesondere daſs Ketone mit den Isonitrosoketonen nicht in Reaktion treten. Durch Anwendung von Amidoketonen an Stelle der Isonitrosoketone und Kondensation in alkalischer Lösung bei gelinder Wärme gelang es mir auch die Vereinigung mit Ketonen zu ermöglichen.

Diese Reaktionsbedingungen hat Piloty[21]) bereits bei seinen synthetischen Versuchen mit Succinylobernsteinsäureester zur Anwendung gebracht.

Ich konnte auf diese Weise Amidoketone sowohl mit Ketonen wie auch mit Ketosäureestern zu Pyrrolderivaten vereinigen. Die erstere Reihe lieferte dabei direkt Pyrrolhomologe, was unter allen bisherigen Synthesen in der Pyrrolreihe nur Paal (s. Seite 14) beim Aufbau des α-α′-Dimethylpyrrols aus Acetonylaceton und Ammoniak gelungen war. Ich konnte so das α-β′-Dimethyl-, das α-Phenyl-β′-methyl-, das α-β-β′-Trimethyl-, das α-α′-β-Trimethyl- und das α-β-α′-β′-Tetramethylpyrrol gewinnen, während, wie in den unten beschriebenen Versuchen ausgeführt ist, die Synthese von Pyrrolen mit längeren Seitenketten in den meisten Fällen nicht gelang.

Die Versuche mit Amidoketonen und Ketosäureestern führten zu den entsprechenden Pyrrolcarbonsäureestern, aus denen ich durch allmählichen Abbau das β-Methylpyrrol und das α-β-Dimethylpyrrol darstellen konnte, von denen besonders das letztere von Wichtigkeit ist, erstens für weitere Synthesen und zweitens, weil es das erste bekannte Glied der Reihe der α-β-Substitutionsprodukte des Pyrrols vorstellt.

---

21) Ber. 43, 492.

Synthesen von Pyrrolhomologen aus Amidoketonen und Ketonen.

Von den Amidoketonen verwandte ich zunächst den einfachsten Repräsentanten der Reihe, das Amidoaceton, das ich durch Reduktion des Isonitrosoacetons gewann.

Bei der Darstellung des Isonitrosoacetons verfährt man am besten nach der von Ceresole[22]) gegebenen Vorschrift. Ceresole liefs eine verdünnt alkalische Lösung von Acetessigester 24 Stunden stehen, versetzte sie mit der berechneten Menge Natriumnitrit und säuerte mit verdünnter Schwefelsäure an; es entsteht dann unter reichlicher Kohlensäureentwicklung das Isonitrosoaceton, das durch Ausschütteln der Lösung mit Äther isoliert werden kann. Man erhält so das Isonitrosoaceton in einer Ausbeute von 43 Prozent der nach der Theorie geforderten Menge.

Durch einige Abänderungen der von Ceresole angegebenen Versuchsbedingungen konnte ich die Ausbeute bis zu 73 Prozent steigern. Ich löste 500 g Acetessigester mit der entsprechenden Menge Ätzkali in nur vier Liter Wasser und liefs die Lösung fünf Tage stehen; die Lösung war also, gegenüber Ceresoles Vorschrift, wesentlich konzentrierter; um der Enolisierung aber genügend Zeit zu lassen, blieb der Acetessigester die fünffache Zeit der Einwirkung des Alkalis ausgesetzt. Ohne weitere Verdünnung wurde die berechnete Menge Natriumnitrit zugesetzt und, unter guter Kühlung, mit Schwefelsäure angesäuert, alkalisch gemacht und wieder angesäuert; durch etwa zehnmaliges Ausschütteln mit Äther wurde der sauren Lösung das gebildete Isonitrosoaceton vollständig entzogen. Nach dem Eindunsten der ätherischen Lösung wurde das Isonitrosoketon durch Abpressen mit einer Hebelpresse von seinen öligen Bei-

22) Ber. 15, 1326.

mengungen (Isonitrosoacetessigester) befreit und hierdurch in zur Weiterverarbeitung genügend reinem Zustand gewonnen. Die Ausbeute an Isonitrosoaceton betrug bis zu 245 g (= 73 Prozent der theorethisch möglichen Menge).

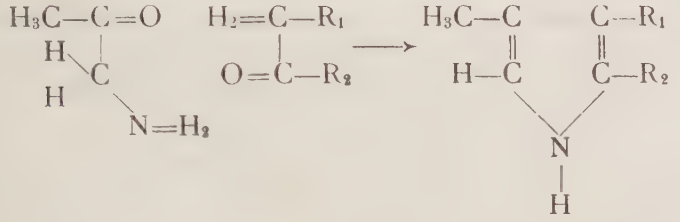
Die Reduktion des Isonitrosoketons zum Amidoketon wurde nach der Vorschrift von Gabriel und Pinkus[23]) mit Zinnchlorür in konzentriert salzsaurer Lösung ausgeführt. Die stark salzsaure Reduktionsflüssigkeit wurde im Vakuum bei 50° eingedampft, zur möglichst weitgehenden Entfernung der Salzsäure wiederholt mit Wasser gelöst und nochmals zur Trockne gedampft. Die hinterbleibende Kristallmasse wurde in so viel Wasser gelöst, dafs die Lösung nur etwa 2—3 Prozent an freier Säure enthielt, und das Zinn elektrolytisch (Stromdichte 12 Volt, 8—10 Ampère) abgeschieden. Die zinnfreie farblose Lösung des salzsauren Amidoacetons wurde im Vakuum bei 50—60° eingedampft, der Rückstand zur völligen Entfernung des Wassers mehrmals in absolutem Alkohol gelöst und im Vakuum zur Trockne gedampft. Das salzsaure Amidoaceton wurde schliefslich durch Lösen in möglichst wenig Alkohol und Versetzen mit Äther bis zur eben beginnenden Trübung, nach kurzem Stehen in der Eiskälte, rein gewonnen. Das Amidoacetonchlorhydrat ist rein weifs und kristallisiert, mufs aber dauernd im Schwefelsäureexsikkator aufbewahrt werden, da es stark hygroskopisch ist. Bei Anwendung von nicht eisenfreiem Zinnchlorür ist das salzsaure Amidoaceton zwar kristallisiert, aber von brauner Farbe, da in saurer Lösung das Eisen elektrolytisch nicht zur Abscheidung gelangt. Die Menge des so gewonnenen Amidoacetonchlorhydrats ist meist der angewandten Menge Isonitrosoaceton nahezu gleich, was einer Ausbeute von etwa 80 Prozent entspricht.

I. Versuche mit Amidoacetonchlorhydrat.

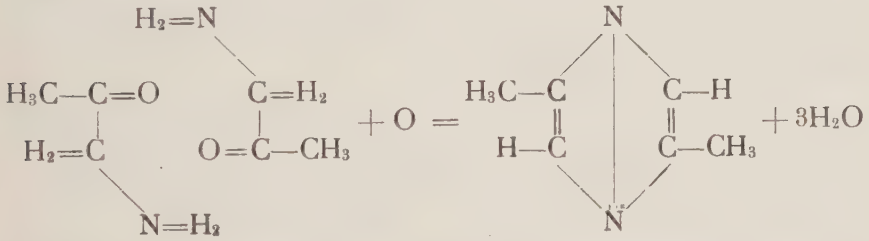
Die Versuche zur Darstellung der Pyrrolhomologen aus dem salzsauren Amidoaceton und einem Keton führte ich derart aus, dafs ich das Amidoacetonchlorhydrat in verdünnter Lauge löste, wodurch die Base in Freiheit gesetzt wurde, zum allergröfsten Teil aber in der alkalischen Flüssigkeit gelöst blieb, und die entsprechende Menge des Ketons hinzufügte, das seinerseits nur in geringer Menge von der alkalischen Lösung aufgenommen wurde. Es entstanden derart zwei

23) Ber. 26, 2200.

deutlich geschichtete Flüssigkeiten: unten die wäfsrig-alkalische Lösung des Amidoacetons, oben das Keton. Da eine derartige Versuchsanordnung auf den ersten Blick wenig Erfolg versprach, so lag es nahe, durch Herbeiführung einer möglichst innigen Berührung und Vermengung der beiden Körper die Reaktion in dem gewünschten Sinn einzuleiten:



Dies liefs sich ermöglichen entweder durch Kochen der Lösungen am Rückflufskühler oder durch dauerndes Durchschütteln derselben. Beides erwies sich als unzweckmäfsig. Da bei Hinzutritt von Sauerstoff, zumal in der Hitze, zu befürchten war, dafs das freie Amidoaceton allein schon unter Bildung von Dimethylpyrazin[24]) im Sinne der Gleichung:



reagierte, so wurde durch Überleiten von Wasserstoff der Oxydation Einhalt getan. Während beim Erhitzen am Rückflufskühler sich nur ganz minimale Mengen von Pyrrol bildeten, konnte bei dauerndem Durchschütteln der Lösungen, das durch Vergröfserung der gegenseitigen Berührungsflächen der beiden Flüssigkeiten die Reaktion fördern sollte, zwar stets eine gewisse Menge Pyrrol isoliert werden; ein weiterer Teil an gebildetem Pyrrol war aber mit dem Keton zu festen Kondensationsprodukten vereinigt, aus denen das Pyrrol wiederzugewinnen unmöglich war.

---

24) Ber. 26, 2205.

In diesem Verhalten entsprechen diese Kondensationsprodukte völlig dem aus Pyrrol und Aceton in absolut-alkoholischer Lösung durch die kondensierende Wirkung weniger Tropfen konzentrierter Salzsäure leicht zu gewinnenden Acetonpyrrol $(C_7H_9N)_4$, das Baeyer[25]) entdeckt hat. Auch aus diesem in seiner Konstitution noch völlig unaufgeklärten Körper gelingt es nicht das Pyrrol zurückzugewinnen.

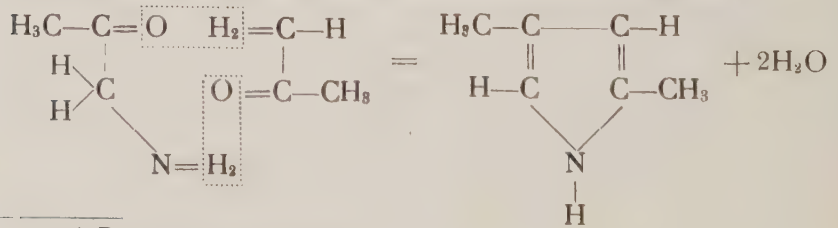
Auch bei Anwendung eines Überschusses an Amidoaceton gegenüber dem Keton oder bei allmählichem Hinzufügen der berechneten Menge an Keton war, bei dauerndem Durchschütteln, die Bildung des Kondensationsproduktes nicht zu vermeiden.

Dagegen verlief die Reaktion ohne Bildung unerwünschter Nebenprodukte, wenn man die Lösungen in einer verstopften und möglichst sauerstoffreien Flasche ruhig stehen liefs. Die Reaktion geht dann offenbar derart vor sich, dafs an der Grenzschicht der beiden Flüssigkeiten das Keton in die alkalische Lösung allmählich diffundiert und mit dem Amidoketon reagiert, wobei ja stets das Amidoketon im Überschufs bleibt. Den Endpunkt der Reaktion kann man am Verschwinden des Ketongeruchs gut erkennen; das äufsere Ansehen hat sich dabei wenig verändert, da jetzt an Stelle des Ketons das gebildete Pyrrol auf der Lauge schwimmt. Nur hat sich die ganze Masse mehr oder weniger rot gefärbt infolge von Oxydation geringer Mengen des entstandenen Pyrrols.

Die Dauer der Reaktion wechselt je nach dem angewandten Keton und Amidoketon zwischen 8—10 Tagen und mehreren Wochen, in allen Fällen erwies es sich als reaktionsbeschleunigend, die Lösungen dauernd einer Temperatur von 40° auszusetzen, weshalb ich alle hier beschriebenen Versuche in einem Thermostaten bei dieser Temperatur ausführte.

Synthese des α-β′-Dimethylpyrrols.

Die einfachste Synthese in der Reihe des Amidoacetons bildet die mit Aceton; sie führt direkt zu dem α-β′-Dimethylpyrrol:



25) Ber. 19, 2184; 20, 850.

Das α-β′-Dimethylpyrrol ist bereits bekannt als Abbauprodukt der von Knorr aus Isonitrosoacetessigester oder auch Isonitrosoaceton und Acetessigester gewonnenen Pyrrolcarbonsäureester. Dagegen gelang Knorr nicht die direkte Synthese aus Isonitrosoaceton und Aceton (s. Seite 18).

Ich führte den Versuch derart aus, dafs ich 25 g (= 1,4 Mol) Amidoacetonchlorhydrat in 100 ccm 30prozentiger Natronlauge löste und 10 g (= 1 Mol) Aceton darüberschichtete. Bei der ersten Ansetzung des Versuches liefs ich die Lösung bei Zimmertemperatur stehen, wobei die Reaktionsdauer etwa fünf Wochen betrug, später reduzierte sich die Versuchsdauer auf nur zehn Tage, wenn ich für eine dauernde Aufsentemperatur von zirka 40° sorgte.

Nachdem durch Verschwinden des Acetongeruchs der Endpunkt der Reaktion erkannt war, wurde das gebildete Pyrrol durch Wasserdampfdestillation von der alkalischen Lösung getrennt. Das Wasserdampfdestillat wurde mit Ammonsulfat ausgesalzen und wiederholt ausgeäthert; nach dem Eindunsten des Äthers wurde das Pyrrol im Vakuum unter Nachführung von Kohlensäure destilliert, wobei nur ein geringer Harzrückstand blieb. Der Siedepunkt lag zwischen 64 und 65° bei 12 mm resp. bei 62 bis 63° bei 10 mm. Die überdestillierten Pyrrole wurden ohne Öffnung der Destillationsgefäfse durch Einleiten eines Kohlensäurestromes in entsprechende zuschmelzbare Gläschen eingeführt, und so vor dem schädlichen Einfluls des Luftsauerstoffs dauernd geschützt.

Die Ausbeute an reinem α-β′-Dimethylpyrrol betrug konstant 4,5—4,8 g, was etwa 30 Prozent der Theorie entspricht, bezogen auf die angewandte Menge Aceton.

Das α-β′-Dimethylpyrrol ist ein farbloses Öl von typisch pyrrolischem Geruch, das starke, leuchtend rote Fichtenspanreaktion gibt. Mit Quecksilberchloridlösung bildet es einen amorphen weifsen Niederschlag, beim Versetzen mit wäfsrig-ätherischer Pikrinsäure fällt kein Pikrat aus. Den Azofarbstoff stellte ich nach der von Marchlewski[26]) angegebenen Methode dar: 0,4 g α-β′-Dimethylpyrrol, in 20 ccm Äther gelöst, und mit der molekularen Menge, d. h. 25 ccm $^1/_5$ n-Diazobenzolchloridlösung, durchgeschüttelt, gaben die sofortige Abscheidung eines Azofarbstoffes. Abfiltriert und aus salzsäurehaltigem verdünnten Alkohol umkristallisiert, bildete er lange spitze

---

26) Zeitschr. f. physiol. Ch. 45, 178.

Nadeln von prachtvollem seidenartigem Glanze und von zinnoberroter Farbe. Der Schmelzpunkt des Farbstoffs liegt bei 169—170°, er ist nur unscharf sichtbar, da von 160° ab starke Dunkelfärbung eintritt.

Die Analyse des α-β′-Dimethylpyrrols ergab folgende Zahlen:

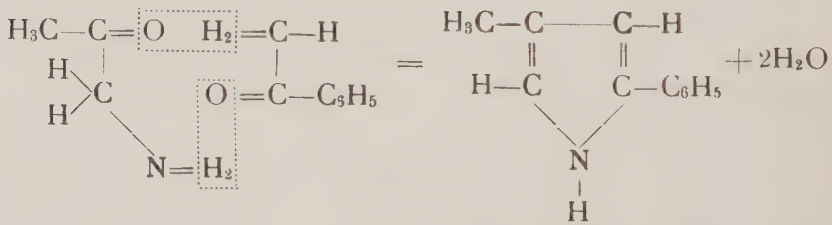
0,2352 g Subst.: 0,6489 g CO_2, 0,2000 g H_2O.
0,1726 g Subst.: 0,4780 g CO_2 —
0,1720 g Subst.: 23,2 ccm N (20°, 714 mm).

C_6H_9N:

Ber.:	75,79% C	9,47% H	14,74% N.
Gef.:	75,24% C	9,51% H	—
	75,53% C	—	—
	—	—	14,76% N.

Synthese des α-Phenyl-β′-methylpyrrols.

In ganz entsprechender Weise wie die Synthese des α-β′-Dimethylpyrrols verläuft die des α-Phenyl-β′-methylpyrrols aus Amidoaceton und Acetophenon:



Es wurden hierzu 10 g Amidoacetonchlorhydrat in 50 ccm etwa 20prozentiger Natronlauge gelöst, 5 g Acetophenon hinzugefügt und vier Wochen bei 40° Aufsentemperatur stehengelassen. Trotz der langen Versuchsdauer war die Reaktion noch recht unvollständig. Bei der Wasserdampfdestilliation konnte zunächst ein Teil des Acetophenons unverändert zurückgewonnen werden, dann erst ging das gebildete Pyrrol relativ sehr schwer über, indem es bereits im Kühler zu glänzenden weifsen Kristallen erstarrte. Da das α-Phenyl-β′-methylpyrrol in Wasser recht schwer löslich ist, so konnte das Wasserdampfdestillat abfiltriert und aus einer Mischung von 3 Teilen Wasser und 1 Teil Alkohol umkristallisiert werden. Es wurde so etwas weniger als 1 g des Pyrrols gewonnen.

Das α-Phenyl-β′-methylpyrrol ist eine weifse, schön kristallisierte Substanz, die sich oberflächlich leicht schwach violett färbt. Es gibt starke Fichtenspanreaktion, ist in Äther spielend leicht, in Alkohol leicht und in Wasser schwer löslich. Mit wäfsrig-ätherischer Pikrinsäure fällt kein Pikrat aus. Es schmilzt bei 152°.

Die Analyse des α-Phenyl-β′-methylpyrrols ergab:

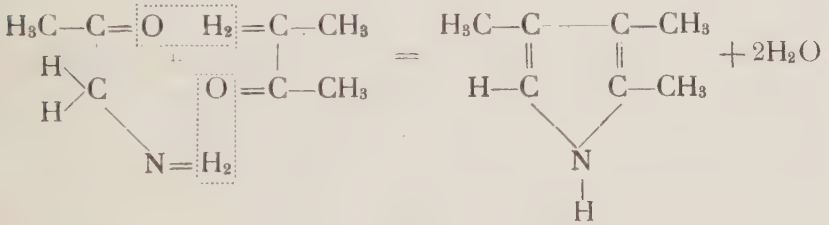
0,1200 g Subst.: 0,3684 g CO_2, 0,0760 g H_2O.
0,0934 g Subst.: 7,8 ccm N (23°, 714 mm).

$C_{11}H_{11}N$:

Ber.:	84,08% C	7,01% H	8,91% N.
Gef.:	83,73% C	7,08% H	—
	—	—	9,05% N.

Synthese des α-β-β′-Trimethylpyrrols.

Für diese Synthese wurde eine ganze Reihe von Versuchen angesetzt, um die günstigsten Bedingungen für den Reaktionsverlauf zu studieren. Die Bildung des α-β-β′-Trimethylpyrrols vollzieht sich nach der Gleichung:



Bei allen Versuchen wurde ein kleiner Überschufs (zirka 0,3 Mol) an Amidoaceton gegenüber dem Methyläthylketon gewählt. Trotzdem liefs sich die Bildung geringer Mengen von Ketonkondensationsprodukten nicht vermeiden. Als ungünstig für den Reaktionsverlauf erwies sich, wie bereits oben erwähnt, das Schütteln der Lösung, wobei aus 5 g Methyläthylketon nur 0,6 g Trimethylpyrrol gewonnen wurden, und sich recht beträchtliche Mengen von Ketonkondensationsprodukten bildeten. Als ungünstig erwies sich ferner die Anwendung von nur 10prozentiger Lauge, wobei der gröfste Teil des Ketons sich in der alkalischen Flüssigkeit löste, ebenso wie die Verwendung 40prozentiger Lauge, wobei das freie Amidoaceton fast völlig aus der wäfsrigen Lösung ausgeschieden wurde, und als Öl-

gemisch mit dem Keton auf dem Alkali schwamm, wodurch die Reaktionskomponenten der kondensierenden Wirkung der Lauge entzogen waren. In geringem Maſse günstiger erwies sich schlieſslich Kalilauge gegenüber Natronlauge, und zwar am besten in etwa 30prozentiger Lösung und beträchtlichem Überschuſs gegenüber dem angewendeten Amidoacetonchlorhydrat.

Versuche mit methyl- oder äthylalkoholischem Kali gaben auch nach langem Stehen nur ganz schwache Fichtenspanreaktion.

Vorteilhaft erwies sich auch bei dieser Synthese die Temperaturerhöhung auf 40°, wodurch, bei sonst ziemlich gleichen Bedingungen, die Ausbeute von 20 auf nahezu 28 Prozent der theoretisch möglichen Menge gesteigert werden konnte. Die Versuche wurden alle in Portionen von 10 g Methyläthylketon ausgeführt, die zu einer Auflösung von 20 g salzsaurem Amidoaceton in 100 ccm 30prozentiger Kalilauge, hinzugefügt wurden. Die Versuchsdauer war immer etwas länger als bei der Synthese des α-β′-Dimethylpyrrols, 20 Tage bedeuteten das Minimum, und dabei schien die Reaktion in dieser Zeit nicht ganz vollendet zu sein. Die Ursache dieser geringen Reaktionsgeschwindigkeit liegt vermutlich an der langsameren Diffusion des Methyläthylketons in die alkalische Lösung gegenüber der des leichter löslichen Acetons bei der Synthese des α-β′-Dimethylpyrrols.

Die Isolierung des gebildeten Trimethylpyrrols erfolgte wieder durch Wasserdampfdestillation und durch Aufnahme des Destillats in Äther, der mit Natriumsulfat getrocknet und abgedunstet wurde. Bei der Destillation des Rohproduktes, das stets durch geringe Mengen eines dunkelroten harzigen Rückstandes verunreinigt ist, ging das α-β-β′-Trimethylpyrrol zwischen 75 und 77° bei 11 mm Druck über; in reinem Zustand destilliert es zwischen 71 und 72,5° bei 10 mm, und erstarrt in der mit Eis gekühlten Vorlage zu einer weiſsen Kristallmasse, die aber schon bei Zimmertemperatur wieder schmilzt.

Die Analyse des α-β-β′-Trimethylpyrrols ergab:

0,1591 g Subst.: 0,4492 g CO_2, 0,1399 g H_2O.
0,1172 g Subst.: 14,1 ccm N (24°, 720 mm).

$C_7H_{11}N$:		
Ber.: 77,06% C	9,84% H	12,84% N.
Gef.: 77,00% C	10,09% H	—
—	—	13,10% N.

Das α-β-β′-Trimethylpyrrol bildet ein farbloses Öl von einem dem α-β′-Dimethylpyrrol ziemlich ähnlichen Geruch; in den meisten or-

ganischen Lösungsmitteln, besonders in Äther, ist es leicht, in Wasser etwas löslich. Mit Sublimatlösung bildet es einen weifsen amorphen Niederschlag, mit wäfsrig-ätherischer Pikrinsäure ein sofort ausfallendes Pikrat. Das Pikrat wurde aus absolutem Alkohol, in dem es ziemlich schwer löslich ist, umkristallisiert; es kristallisiert in unregelmäfsig gezackten prismatischen Plättchen und schmilzt bei 140° unter Zersetzung.

Die Analyse ergab auf das Molekül $C_{13}H_{14}N_4O_7$ (= 1 Trimethylpyrrol + 1 Pikrinsäure) stimmende Zahlen:

0,1574 g Subst.: 0,2668 g CO_2, 0,0588 g H_2O.
0,1252 g Subst.: 18,9 ccm N (25°, 718 mm).

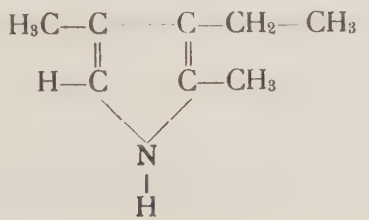
$C_{13}H_{14}N_4O_7$:

Ber.: 46,15% C	4,14% H	16,57% N.
Gef.: 46,23% C	4,18% H	—
—	—	16,34% N.

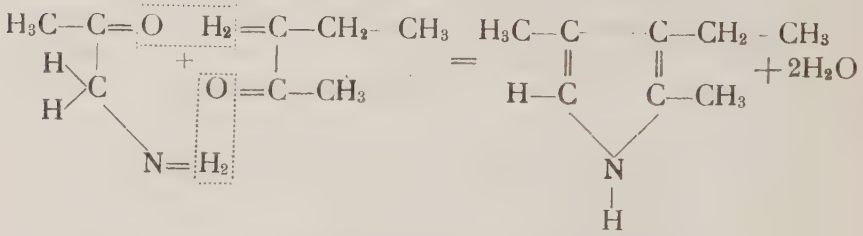
Ein Azofarbstoff des α-β-β′-Trimethylpyrrols bildet sich leicht, wenn man 0,45 g des Pyrrols, in 20 ccm Äther gelöst, mit 22 ccm $^1/_5$ n-Diazoniumchloridlösung durchschüttelt. Der Azofarbstoff scheidet sich sofort als rotgelber Niederschlag aus, der aus salzsäurehaltigem verdünntem Alkohol umkristallisiert, unter dem Mikroskop gelbe langgestreckte, an beiden Enden zugespitzte Prismen bildet. Gepulvert verliert der Körper den den Kristallen eigentümlichen Glanz und bildet ein mehr braunes Pulver, das einigermafsen scharf bei 165 bis 166° nach vorheriger Dunkelfärbung schmilzt.

Versuche zur Synthese des α-β′-Dimethyl-β-äthylpyrrols.

Durch die Synthese des α-β-β′-Trimethylpyrrols war der Weg zur Synthese des Hämopyrrols gegeben, für das Piloty (s. Seite 20) die Formel eines α-β′-Dimethyl-β-äthylpyrrols



aufgestellt hatte. Es war anzunehmen, dafs aus Amidoaceton und Methylpropylketon der Aufbau dieses Körpers gelingt:

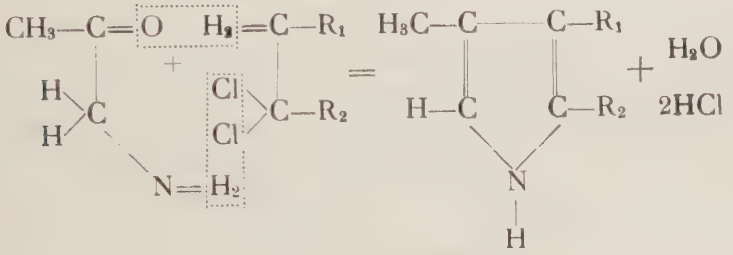


Leider stellte sich bei den zahlreichen Versuchen, die im Prinzip in gleicher Weise wie die oben beschriebenen ausgeführt wurden, heraus, dafs eine Reaktion in dem erwarteten Sinn nicht stattfindet. Es bildet sich zwar zweifellos etwas Pyrrol, wie schon an der bald auftretenden Rötung der Lösung, auch bei möglichstem Ausschluſs des Luftsauerstoffs, und an einer recht starken Fichtenspanreaktion zu erkennen ist; aber es gelingt nicht, auch bei monatelanger Reaktionsdauer, ein Pyrrol zu isolieren. Der Ketongeruch verschwindet nicht, was den Schluſs zuläſst, dafs zum mindesten der weitaus gröfste Teil des Methylpropylketons nicht mit dem Amidoaceton in Reaktion tritt. Die Ursache hiefür liegt vermutlich in der geringen Löslichkeit des Methylpropylketons in der Lauge. Es wurden deshalb eine Reihe von Versuchen angestellt, bei denen durch Verdünnen der Lauge eine gröfsere Lösungsmöglichkeit für das Keton geschaffen wurde; selbst bei so starkem Verdünnen, dafs das Keton sich vollständig in der alkalischen Flüssigkeit löste, konnte eine Reaktion in dem erwünschten Sinn nicht erzwungen werden, vielmehr schied sich das Keton, vermengt mit etwas Pyrrolketonkondensationsprodukt, nach einigen Tagen aus der Lauge wieder aus. Ebensowenig führte der Ersatz des Alkalihydroxyls durch Alkalicarbonat, Zyankali oder Calciumhydroxyd zum Ziel. In allen Fällen entstand wohl Pyrrol in Spuren, konnte aber nicht in zur Untersuchung genügenden Mengen isoliert werden. Auch Durchschütteln der Lösungen oder Kochen am Rückfluſskühler in den verschiedensten Konzentrationen erwies sich als unzweckmäſsig.

Die Versuche wurden im übrigen analog den bisher ausgeführten Synthesen angesetzt, und es liefs sich bei sehr langer Reaktionsdauer (2—3 Monate) stets eine kleine Menge (wechselnd zwischen 0,5 und 1 g) eines Öles isolieren, das zwischen 70° und 82° bei 10 mm Druck

überdestillierte und nur undeutlich pyrrolisch roch. Das Öl gab zwar stets die Fichtenspanreaktion infolge Beimengung geringer Mengen von Pyrrolderivaten, erwies sich aber als Dimethylpyrazin. Dieses konnte durch sein nach sehr häufigem Umkristallisieren bei 157° schmelzendes Pikrat identifiziert werden, von dem eine Analyse ausgeführt und Mischschmelzpunkt mit aus reinem Dimethylpyrazin dargestelltem Pikrat beobachtet wurde.

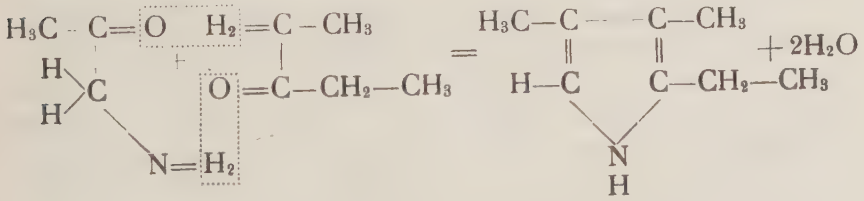
Um zu untersuchen, ob etwa der Ersatz des Ketons durch das Ketonchlorid für die Reaktion günstig sei, stellte ich einige Vorversuche mit dem Chlorid des Acetons an. Die Versuche lieferten aber keine einfachen Pyrrolderivate, wie nach der Gleichung



zu erwarten gewesen wäre, sondern offenbar Kondensationsprodukte, die in analysenreinem Zustand nicht isoliert werden konnten.

Synthese des α-Äthyl-β-β′-dimethylpyrrols.

Zur Untersuchung, ob die Möglichkeit der Bildung eines Pyrrols mit einer längeren Seitenkette als der Methylgruppe in der Reihe der Synthesen mit Amidoaceton überhaupt gegeben ist, wurde die Reaktion mit Diäthylketon studiert, die bei entsprechendem Verlauf zum α-Äthyl-β-β′-dimethylpyrrol führen mufste:



Ich löste 14 g salzsaures Amidoaceton (= 1 Mol) in überschüssiger 30 prozentiger Kalilauge auf, versetzte mit 10 g reinem Diäthyl-

keton (= 1 Mol) und liefs das Gemenge bei 40° ruhig stehen. Obwohl bereits nach 10 Tagen eine entnommene Probe sehr reine (d. h. leuchtend hellrote) Fichtenspanreaktion gab, stellte sich bei der nach 14 Tagen vorgenommenen Isolierung durch Wasserdampfdestillation heraus, dafs, wie bei den Versuchen mit Methylpropylketon, der gröfste Teil des Ketons unangegriffen war. Es konnten neben Pyrrol-Ketonkondensationsprodukten und ziemlich viel harzigem Rückstand bei der Destillation nur sehr geringe Mengen eines bei etwa 90° und 15 mm Druck siedenden Pyrrols gewonnen werden.

Ein besseres Resultat konnte bei der Wiederholung des Versuches durch zweimonatige Reaktionsdauer erreicht werden. Es gelang hierbei etwa 0,4 g eines zwischen 77° und 78° bei 10 mm Druck konstant als farbloses Öl überdestillierenden Pyrrols zu isolieren. Um nicht durch nochmaliges Destillieren an Substanz zu verlieren, verzichtete ich auf die Analyse des Pyrrols selbst und stellte mit wäfsrig-ätherischer Pikrinsäure aus dem Rohdestillat das Pikrat dar. Es fiel sofort aus und konnte nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aikohol als ein in breiten, teilweise längsgestreiften Prismen kristallisierender hellgelber Körper charakterisiert werden, der scharf bei 122,5 schmilzt. Die Analyse des Pikrats ergab folgende Zahlen:

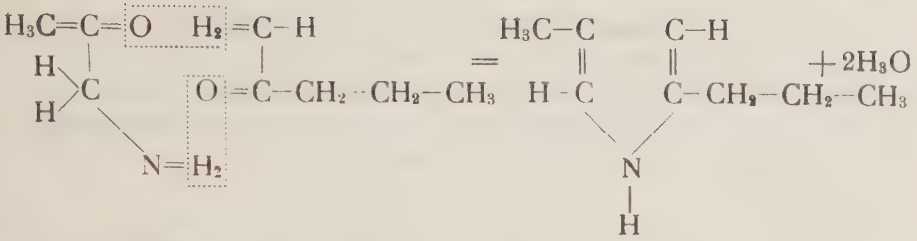
0,1306 g Subst.: 0,2304 g CO_2, 0,0567 g H_2O.
0,1073 g Subst.: 15,9 ccm N (17,5°, 716 mm).

$C_{14}H_{16}N_4O_7$:

Ber.: 47,73% C	4,55% H	15,91% N.
Gef.: 48,15% C	4,86% H	—
—	—	16,40% N.

Obwohl die Analyse keine ganz genauen Zahlen lieferte, so kann wohl doch angenommen werden, dafs das Pikrat des α-Äthyl-β-β′-Dimethylpyrrols vorliegt.

Da diese Synthese, wenn auch in sehr geringer Ausbeute, zu dem erwarteten Pyrrol führt, so kann mit Sicherheit angenommen werden, dafs die Bildung von Pyrrolen mit längeren Seitenketten aus Amidoaceton nicht prinzipiell ausgeschlossen ist. Dafs bei den Versuchen mit Methylpropylketon, trotzdem zweifellos Pyrrolbildung stattfindet, kein einheitliches Pyrrol isoliert werden konnte, kann auch darin noch begründet sein, dafs der geringen Menge an gebildetem α-β′-Dimethyl--β-äthylpyrrol noch ein kleiner Anteil an α-Propyl-β′-methylpyrrol beigemengt ist, das nach der Gleichung

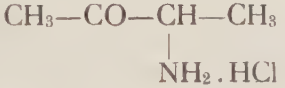


entstehen könnte. Diese Möglichkeit der Bildung zweier Pyrrole nebeneinander ist infolge des symmetrischen Baues des Diäthylketonmoleküls bei den oben beschriebenen Versuchen nicht gegeben.

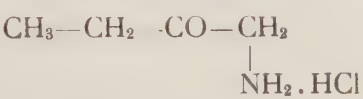
II. Versuche mit Amidobutanonchlorhydrat.

Da bei Anwendung von Amidoaceton sich die synthetischen Versuche auf die Darstellung von α-β′-disubstituierten und α-β-β′-trisubstituierten Pyrrolhomologen beschränken, so versuchte ich die Reihe der Synthesen durch Verwendung der Amine höherer Ketone, zunächst des Methyläthylketons, zu vergrößern.

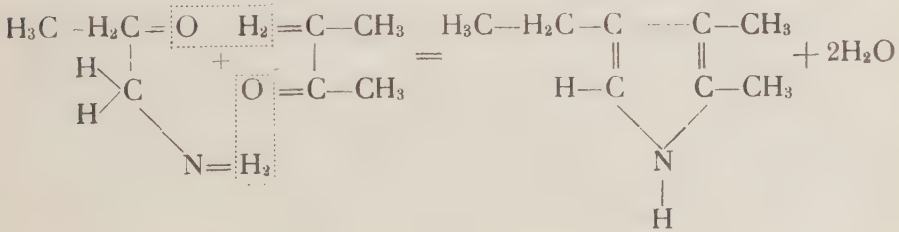
Von dem Methyläthylketon sind zwei Amine in Form ihrer salzsauren Salze bekannt, die man korrekt als β-Keto-γ-aminobutanchlorhydrat



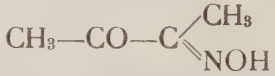
und als β-Keto-α-aminobutanchlorhydrat



bezeichnen muß. Das letztere ist so schwer zugänglich, daß ich vorläufig darauf verzichtete, es zu synthetischen Zwecken zu verwenden. Von besonderem Interesse wäre seine Kondensation mit Methyläthylketon gewesen, die zum α-β-Dimethyl-β′-äthylpyrrol, dem Phonopyrrol Pilotys, hätte führen können:



Das β-Keto-γ-amidobutanonchlorhydrat ist dagegen leicht zugänglich. Der Einfachheit halber will ich es allgemein als „Amidobutanonchlorhydrat" bezeichnen. Seine Gewinnung geschieht analog der des Amidoacetonchlorhydrats aus der entsprechenden Isonitrosoverbindung, dem Isonitrosomethyläthylketon



Dieses stellte ich nach den Angaben von Diels und Jost[27]) folgendermafsen dar:

850 g Methyläthylketon werden mit 30 ccm konzentrierter Salzsäure vermischt, und unter beständigem Rühren durch eine Turbine im Verlauf von 1½ Stunden ein Liter Amylnitrit tropfenweise hinzugefügt. Es tritt dabei spontane Erwärmung ein, und man mufs durch Einstellen des Gefäfses in kaltes Wasser dafür sorgen, dafs die Temperatur stets auf etwa 50° bleibt.

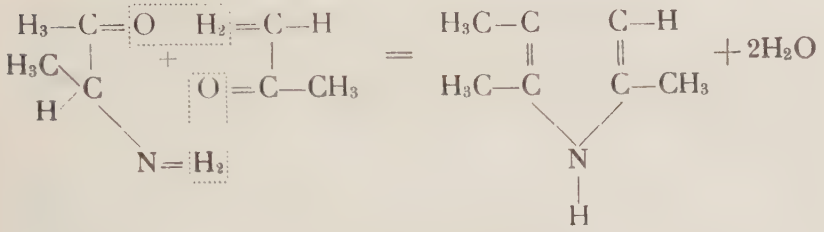
Das Reaktionsgemisch wird mit etwa 800 g zerstofsenem Eis und 800 g 33prozentiger Natronlauge versetzt und eine halbe Stunde kräftig geschüttelt; sodann hebt man die dunkelgefärbte Lauge ab und schüttelt sie zur Entfernung des Amylalkohols 2—3mal mit viel Äther aus. Hierauf wird die alkalische Lösung unter Eiskühlung mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert. Der orangegelbe, aus Oxim und Natriumsulfat bestehende Kristallbrei wird abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und auf dem Wasserbade geschmolzen. Nach dem Erkalten läfst sich das Isonitrosoketon als hellgrauer kristalliner Kuchen von der mit Natriumsulfatkristallen durchsetzten Mutterlauge abheben. Durch Ausäthern des Filtrats von dem zuerst abgeschiedenen Isonitrosoketon und Verdampfen des Äthers gewinnt man eine zweite Kristallisation von Monoxim, die aus wenig Wasser umkristallisiert wird. Die Ausbeute an Isonitrosomethyläthylketon betrug bis zu 520 g.

Die Reduktion der Isonitrosoverbindung wurde genau wie bei der Darstellung des Amidoacetonchlorhydrats mit Zinnchlorür in salzsaurer Lösung ausgeführt, das Zinn elektrolytisch ausgeschieden, und das salzsaure Amidobutanon schliefslich durch Umkristallisieren aus Alkohol-Äther als rein weifser kristallisierter Körper erhalten, der bedeutend weniger hygroskopisch ist als das salzsaure Amidoaceton. Aus 520 g Isonitrosomethyläthylketon wurden so 450 g Amidobutanonchlorhydrat erhalten.

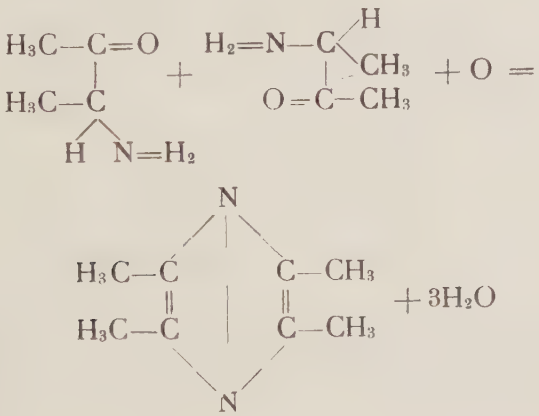
27) Ber. 35, 3292.

Synthese des α-β-α'-Trimethylpyrrols.

Durch Kondensation des so gewonnenen Amidobutanons mit Aceton konnte ich den Aufbau des α-β-α'-Trimethylpyrrols ausführen:



Bei den Versuchen mit Amidobutanon trat in erhöhtem Mafse die Neigung der Amidoketone ein, in alkalischer Lösung Pyrazinderivate, in diesem Falle Tetramethylpyrazin, zu bilden



Das Tetramethylpyrazin zeichnet sich durch einen äufserst charakteristischen Geruch und durch ein gutes Kristallisationsvermögen aus kalter wäfsriger Lösung aus. Es kristallisiert in feinen langen Nadeln mit Kristallwasser aus, das beim Aufbewahren im evakuierten Schwefelsäureexsikkator abgegeben wird, wobei die Kristalle sich in harte kleine Prismen verwandeln, die bei 86° schmelzen.

Zur Gewinnung des α-β-α'-Trimethylpyrrols wurden 8 g Amidobutanonchlorhydrat in etwa 40 ccm 20prozentiger Natronlauge gelöst und nach Hinzufügung von 3 g reinem Aceton länger als zwei Monate

bei 40° Aufsentemperatur ruhig stehen gelassen. Nach dieser langen Reaktionsdauer war das Aceton vollkommen verschwunden, das entstandene Pyrrol aber etwas pyrazinhaltig. Es war nicht möglich, das Pyrazin durch Wasserdampfdestillation der schwach schwefelsauer gemachten Lösung zurückzuhalten; das gebildete Tetramethylpyrazinsulfat wird dabei teilweise wieder hydrolysiert. Man erhält deshalb das Pyrrol bei der Vakuumdestillation stets mit etwas Pyrazin verunreinigt, da dieses leicht in geringen Mengen mitsublimiert, während sein Siedepunkt etwa 10 Grad höher liegt, als der des Trimethylpyrrols. Ich erhielt so 2,8 g (= 50 Prozent der Theorie) des α-β-α′-Trimethylpyrrols vom Siedepunkt 77° bis 78° bei 16 mm Druck noch mit Pyrazin verunreinigt. Durch wiederholtes Destillieren des Öles gelang es das Tetramethylpyrazin ziemlich vollständig zurückzuhalten; das reine Pyrrol siedet dann bei 75,5° bis 76,5° bei 16 mm Vakuum.

Auch nach wiederholter Destillation besitzt das α-β-α′-Trimethylpyrrol einen durch das Pyrazin etwas modifizierten Geruch. Das noch unreine Öl liefert mit wäfsrig-ätherischer Pikrinsäure ein sofort in geringer Menge ausfallendes Pikrat, das sich als Tetramethylpyrazinpikrat vom Schmelzpunkt 191—192° erweist.

Analyse des Tetramethylpyrazinpikrats:

0,1254 g Subst.: 22,0 ccm N (27°, 719,5 mm).

$C_{14}H_{15}N_5O_7$:

Ber.: 19,18% N. Gef.: 18,85% N.

Das reine Pyrrol färbt sich auf Zusatz der Pikrinsäurelösung dunkel, gibt aber auch bei längerem Stehen der Lösung in der Kälte und beim vorsichtigen Eindunsten kein kristallisiertes Pikrat. Auch mit Diazobenzolchloridlösung konnte kein kristallisierter Azofarbstoff erhalten werden.

Bei einem späteren Versuch wurden 15 g Aceton und 33 g Amidobutanonchlorhydrat angewandt und nur 7 Tage bei 40° stehen gelassen. Das gebildete Pyrrol erwies sich als noch reicher an Pyrazin, das teils aus dem Ölgemisch auskristallisierte, teils durch vorsichtiges Ausschütteln des Öles mit verdünnter Schwefelsäure entfernt wurde.

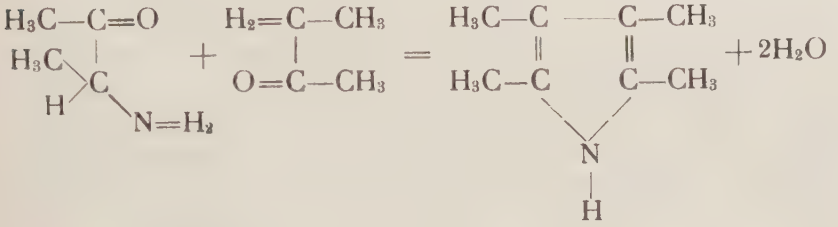
Die Analyse des α-β-α′-Trimethylpyrrols ergab:
0,1298 g Subst.: 0,3688 g CO_2, 0,1170 g H_2O.
0,1218 g Subst.: 15,0 ccm N (25°, 720 mm).

$C_7H_{11}N$:

Ber.: 77,06% C	10,09% H	12,84% N.
Gef.: 77,49% C	10,08% H	—
—	—	13,36% N.

Synthese des α-β-α'-β'-Tetramethylpyrrols.

Die Reaktion zwischen Amidobutanon und Methyläthylketon verläuft nur langsam und unvollständig im Sinn der Gleichung



Trotz sehr langer Reaktionsdauer entsteht nur zu einem sehr geringen Teil Tetramethylpyrrol, während ein grofser Teil des Amidobutanons in Tetramethylpyrazin übergeht, und stets ein Teil des Ketons unverändert bleibt. Auch durch Modifizierung der Konzentration der Lauge gelang es nicht, dem Keton günstigere Lösungs- und damit auch Reaktionsbedingungen zu schaffen.

Durch fraktionierte Wasserdampfdestillation konnte ich das Keton von dem allmählich übergehenden Pyrazin, das mit geringen Mengen Tetramethylpyrrol zusammen destillierte, trennen. Bei der Vakuumdestillation gehen das Tetramethylpyrazin und das Tetramethylpyrrol zwischen 85° und 100° bei 11 mm Vakuum über und erstarren in der Vorlage zu einem weifsen Kristallgemisch. Durch Ausschütteln mit verdünnter Schwefelsäure gelingt es bei dem nur geringen Pyrrolgehalt nicht, eine Trennung der beiden Basen zu erreichen. Dagegen konnte beim Versetzen der ätherischen Lösung des Destillats mit wäfsrig-ätherischer Pikrinsäure zunächst das äufserst schwer lösliche Tetramethylpyrazinpikrat (Schmelzpunkt 191°) ausgefällt werden, wobei sich die Lösung nur schwach verfärbte. Erst bei Zugabe des letzten Teiles der berechneten Menge Pikrinsäure trat sehr starke Dunkelfärbung ein, und es fiel eine geringe Menge eines dunkelgelben Pikrats aus, das sich aus sehr wenig Alkohol umkristallisieren liefs. Es bildet kleine unregelmäfsige Prismen

vom Schmelzpunkt 125—126°. Aus einer Reihe von Versuchen konnte eine für die Analyse des Pikrats ausreichende Menge gewonnen werden. Die Analyse ergab, dafs das Pikrat des Tetramethylpyrrols vorliegt:

0,1180 g Subst.: 0,2068 g CO_2, 0,0490 g H_2O.
0,1143 g Subst.: 16,7 ccm N (bei 19,5°, 721,5 mm).

$C_{14}H_{16}N_4O_7$:

Ber.: 47,73% C	4,55% H	15,91% N.
Gef.: 47,80% C	4,65% H	—
—	—	16,19% N.

Bei der Isolierung des Tetramethylpyrrols aus dem reinen Pikrat mit verdünnter Natronlauge zeigte das gewonnene Öl zwar den typisch pyrrolischen Geruch, ergab aber keine Rötung des Fichtenspans. Soweit die nur sehr geringen Mengen eine Beobachtung einwandfrei erscheinen lassen, konnte ich hierdurch die Angabe Willstädters, dafs Pyrrole, deren 4 C-wasserstoffatome vertreten sind, keine Fichtenspanreaktion zeigen, bestätigen.

III. Versuche mit Amidopentanonchlorhydrat.

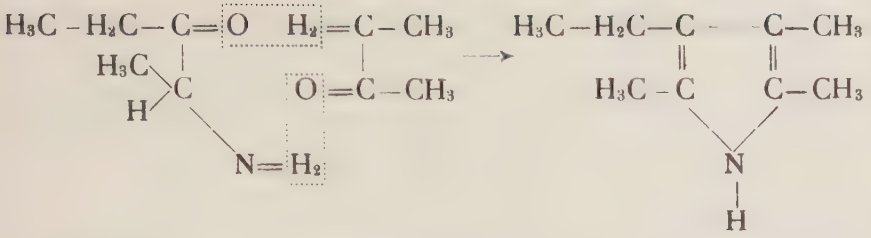
In noch erhöhtem Mafse tritt die Neigung zur Pyrazinbildung bei dem nächst höheren Amidoketon, dem γ-Keto-β-amidopentanchlorhydrat

$$CH_3—CH_2—CO—\underset{\displaystyle CH_2.HCl}{\underset{|}{CH}}—CH_3$$

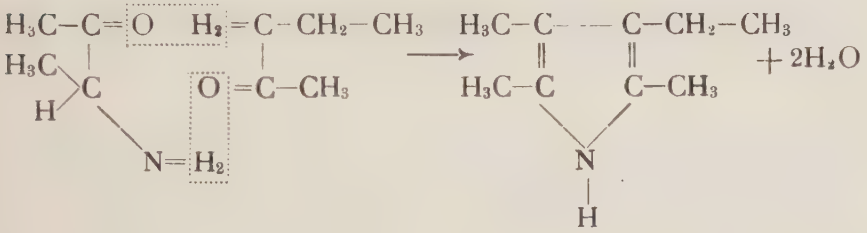
auf. Dieses Amidopentanonchlorhydrat wurde in ganz analoger Weise aus Diäthylketon gewonnen, wie das Amidobutanonchlorhydrat aus dem Methyläthylketon.

Bei den Versuchen, die in entsprechender Weise wie früher mit Amidopentanonchlorhydrat und Aceton oder Methyläthylketon ausgeführt wurden, stellte sich heraus, dafs zur Pyrrolbildung eine nur schwache Tendenz vorhanden war. Schon an der Färbung des mit Salzsäure befeuchteten Fichtenspanes, der mehr schwarzrot als leuchtend feuerrot gefärbt wurde, konnte man erkennen, dafs eine nur sehr geringe Bildung von Pyrrol erfolgt war.

Von besonderem Interesse wäre die Synthese des α-β-α′-Trimethyl-β′-äthylpyrrols aus Methyläthylketon und Amidopentanon gewesen:

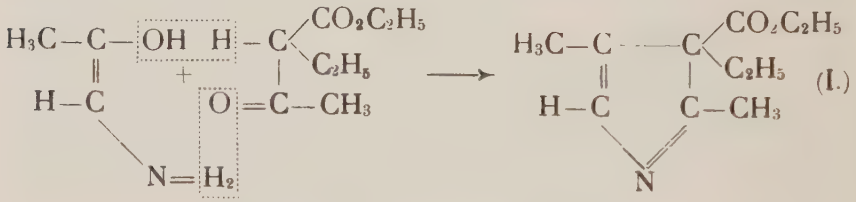


da Willstädter dem Phyllopyrrol (s. Seite 21), das er aus dem Rohhämopyrrolgemisch isolieren konnte, diese Konstitution zuschreibt. Es gelang aber nicht auf diese Weise das Phyllopyrrol zu synthetisieren, ebensowenig wie aus Amidobutanon und Methylpropylketon im Sinne der Gleichung



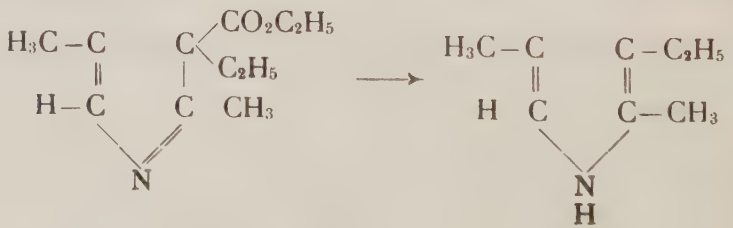
Synthesen von Pyrrolderivaten aus Amidoketonen und Ketosäureestern.

Den eigentlichen Ausgangspunkt meiner Studien zum Aufbau des Hämopyrrols bildeten Versuche über das Verhalten von Amidoaceton gegenüber Äthylacetessigester in alkalischer Lösung.[28]) Es war nicht unwahrscheinlich, dafs diese beiden Körper derart reagierten,



(I.)

dafs zunächst ein pyrrolähnlicher Körper der Konstitution I entsteht, der dann durch die verseifende Wirkung der bereits vorhandenen alkalischen Lösung oder durch weitere Operationen unter Verlust seiner Carboxylgruppe in das α-β′-Dimethyl-β-äthylpyrrol, das Hämopyrrol, überginge:



Die zahlreichen in diesem Sinne angestellten Versuche führten auch stets zu Körpern, die die Fichtenspanreaktion gaben. Es gelang

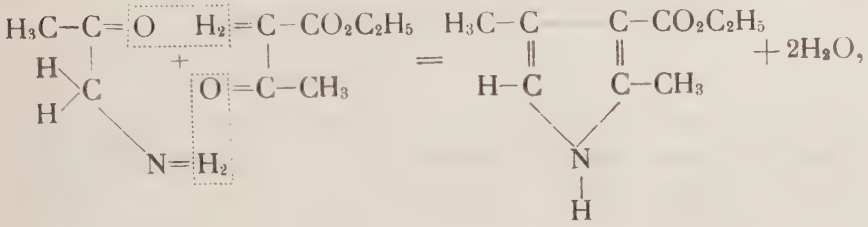
28) Ber. 43, 492.

jedoch nicht, aus dem teils öligen, teils festen Reaktionsprodukt ein Pyrrolderivat in analysenreiner Form zu isolieren.

Dagegen konnte mit Erfolg die entsprechende Synthese mit Acetessigester selbst und Amidoaceton durchgeführt werden.

Synthese des α-β'-Dimethylpyrrol-β-carbonsäureesters.[29])

Die beiden Körper reagieren nach der Gleichung



wenn man eine Auflösung von 1 Mol Acetessigester, in überschüssiger etwa 20prozentiger Natronlauge gelöst, mit zirka 1,3 Mol Amidoacetonchlorhydrat versetzt und unter häufigem Umschütteln mehrere Tage stehen läfst. Der gebildete Ester scheidet sich in fester Form aus, kann abfiltriert und aus Petroläther umkristallisiert werden; er schmilzt rein bei 75—76°. Die Analyse ergab folgende Zahlen:

0,1984 g Subst.: 0,4688 g CO_2, 0,1334 g H_2O.
0,1776 g Subst.: 14,2 ccm N (bei 17°, 721 mm).

$C_9H_{13}NO_2$:

Ber.:	64,67% C	7,78% H	8,38% N.
Gef.:	64,44% C	7,52% H	—
	—	—	8,93% N.

Aus dem Filtrat des Esters liefs sich durch vorsichtiges Ansäuern auch noch eine geringe Menge der entsprechenden Carbonsäure gewinnen, die rein bei 183° schmilzt.

Analyse:

0,0805 g Subst.: 7,6 ccm N (bei 20°, 725 mm).

$C_7H_9O_2N$:

Ber.: 10,07% N. Gef.: 10,49% N.

29) Vergl. Knorr, Ann. 236, 317 und Ber. 35, 3007.

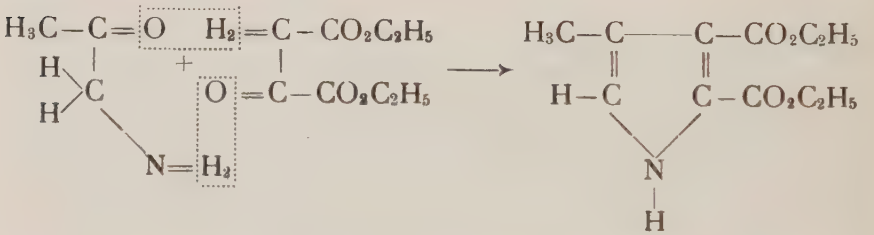
Die Ausbeute war bei dieser Versuchsanordnung gering, doch wurde auf eine weitere Verbesserung dieser Synthese ebenso wie auf den Abbau der entstandenen α-β′-Dimethylpyrrol-β-carbonsäure zum α-β′-Dimethylpyrrol (vgl. S. 26) verzichtet, da alle diese Verbindungen von den Knorrschen Synthesen her bekannt waren.

Die Reihe der synthetischen Versuche mit Amidoketonen und Ketosäureestern wurde dagegen fortgesetzt durch die Kondensation von Oxalessigester mit Amidoaceton und Amidobutanon.

Synthese des β-Methylpyrrols.

a) β-Methylpyrrol-α′-β′-dicarbonsestersäure.

Das Alkalisalz dieser Estersäure entsteht aus Amidoacetonchlorhydrat und Oxalessigester in alkalischer Lösung. Der dabei primär entstehende neutrale Ester



konnte nicht isoliert werden, da bereits mit der Bildung des Pyrrolringes eine teilweise Verseifung des Esters Hand in Hand geht.

Die Versuchsanordnung war folgende: Unter guter Kühlung wurden 19 g (= 1 Mol) Oxalessigester in einer Auflösung von 16 g (= 3 Mol) Ätzkali in 60 ccm Wasser gelöst, mit 11 g (= 1 Mol) Amidoacetonchlorhydrat versetzt und einige Tage bei etwa 40° stehen gelassen. Dann wurde durch Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure in der Eiskälte die Estersäure ausgefällt, abfiltriert und zur möglichsten Entfernung des teilweise mitausfallenden Kaliumsulfats mit Wasser nachgewaschen. Die Estersäure ist in Wasser und Äther schwer, in Alkohol leichter löslich; aus Alkohol umkristallisiert schmilzt sie scharf bei 196° unter Kohlensäureabspaltung. Sie kristallisiert in derben monoklinen Prismen von rein weifser Farbe. Die Ausbeute an Estersäure betrug wechselnd 2—3 g. Die Darstellungen wurden stets in mehreren Portionen angesetzt, die gemeinsam verarbeitet wurden. Die Analyse der Estersäure ergab:

0,1882 g Subst.: 0,3788 g CO_2, 0,0980 g H_2O.
0,1382 g Subst.: 9,3 ccm N (bei 21°, 717 mm).

$C_9H_{11}NO_4$:

Ber.: 54,82% C	5,58% H	7,11% N.
Gef.: 54,89% C	5,82% H	—
—	—	7,37% N.

b) β-Methylpyrrol-α′(β′)-monocarbonsäure.

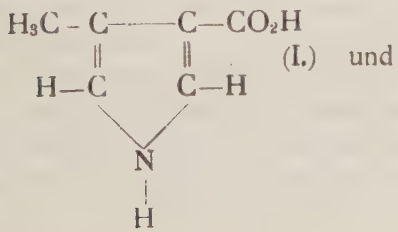
Da der Abbau der Estersäure zum Monocarbonsäureester, zur Monocarbonsäure und schliefslich zum β-Methylpyrrol sich sehr verlustreich gestaltet hätte, so wurde die Estersäure durch 20stündiges Kochen mit einem Überschufs an 20prozentiger Kalilauge direkt verseift. Die abgekühlte alkalische Lösung wurde mit verdünnter Schwefelsäure schwach angesäuert, wobei ein Teil der gebildeten Säure ausfiel, der Rest aber gelöst blieb. Durch Extraktion mit Äther konnte die Säure vollständig gewonnen und durch Zusatz von Petroläther zur konzentriert ätherischen Lösung in Form von nahezu weifsen Flocken rein erhalten werden. Der Schmelzpunkt der reinen Säure liegt bei 149°, sie ist in Petroläther unlöslich, in Wasser ziemlich leicht, in Alkohol und Äther spielend leicht löslich. Die Analyse ergab, dafs die entstandene Säure nicht die zu erwartende β-Methylpyrrol-α′-β′-dicarbonsäure vorstellt, sondern dafs eine Carboxylgruppe bei der Verseifung abgespalten, und die Monocarbonsäure gebildet wird:

0,1120 g Subst.: 11,7 ccm N (bei 19°, 710,6 mm).

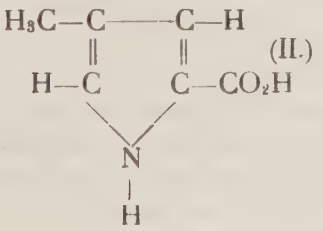
$C_6H_7NO_2$:

Ber.: 11,20% N. Gef.: 11,42% N.

Um die Konstitution der erhaltenen Monocarbonsäure, die den beiden Formeln

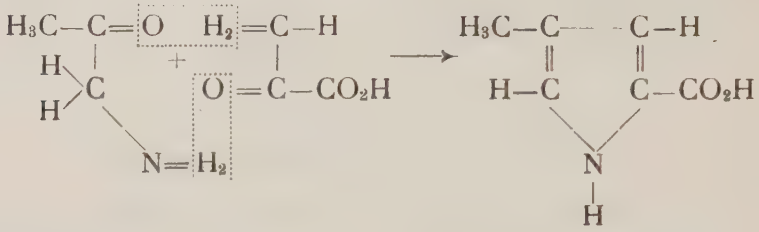


(I.) und



(II.)

entsprechen konnte, zu ermitteln, wurden Versuche zur Darstellung der der Formel II entsprechenden Carbonsäure aus Amidoaceton und Brenztraubensäure ausgeführt:



Es gelang jedoch nicht auf diese Weise eine Pyrrolcarbonsäure zu gewinnen, da die Brenztraubensäure in der alkalischen Lösung ziemlich rasch zersetzt wird und auch auf das Amidoaceton oxydierend, d. h. pyrazinbildend, einwirkt.

c) β-Methylpyrrol.

Alle Pyrrolcarbonsäuren zeigen die Eigentümlichkeit beim Erhitzen über ihren Schmelzpunkt unter Verlust eines Moleküls Kohlendioxyd in das entsprechende Pyrrolhomologe überzugehen. Ich konnte daher durch Erhitzen der gewonnenen β-Methyl-α′(β′)-pyrrolcarbonsäure auf 150—170° das β-Monomethylpyrrol erhalten. Es erwies sich dabei als zweckmäfsig, die Carbonsäure durch Zusammenpressen in Pastillen in eine rasch zusammensinternde Form zu bringen. Die Carbonsäure schmilzt etwa bei 150° unter lebhafter Kohlensäureentwicklung, das Pyrrol destilliert völlig farblos über, verunreinigt durch geringe Mengen sublimierender Säure, und es hinterbleibt eine geringe Menge eines nahezu schwarzen Rückstandes, der nur mehr Spuren von Pyrrol enthält. Das überdestillierte β-Methylpyrrol wurde in Äther aufgenommen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum destilliert. Es siedet bei 45° (11 mm Vakuum) und besitzt einen merkwürdigen, an Indole erinnernden Geruch. Mit Sublimatlösung bildet es einen amorphen weifsen Niederschlag, mit wäfsrig-ätherischer Pikrinsäure fällt kein Pikrat aus, und beim Durchschütteln seiner ätherischen Lösung mit der berechneten Menge $^1/_5$n-Diazobenzolchloridlösung tritt Schwarzfärbung der ganzen Lösung ein, ohne dafs sich ein kristallisierter Azofarbstoff isolieren liefse. Die Analyse des β-Methylpyrrols ergab:

0,1354 g Subst.: 0,3684 g CO_2, 0,1077 g H_2O.
0,1421 g Subst.: 22,2 ccm N (bei 18,5°, 709,6 mm).

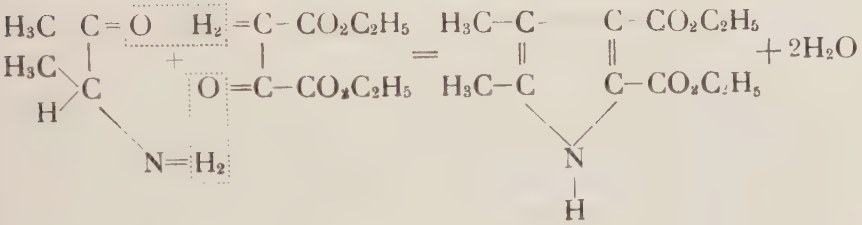
C_5H_7N:

Ber.: 74,07% C	8,64% H	17,28% N.
Gef.: 74,20% C	8,90% H	—
—	—	17,09% N.

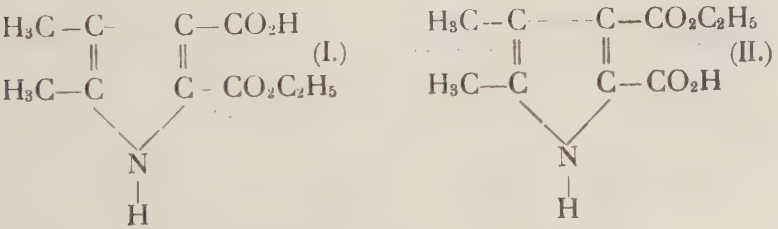
Synthese des α-β-Dimethylpyrrols.

a) α-β-Dimethylpyrrol-α′-β′-dicarbonestersäure.

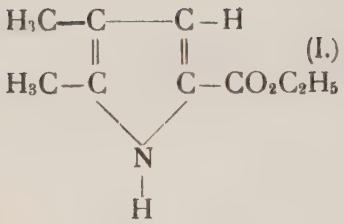
Auch mit Amidobutanon reagiert der Oxalessigester unter der kondensierenden Wirkung wäfsrigen Alkalis. Es entsteht dabei wiederum nicht der zu erwartende Dicarbonsäurediester:



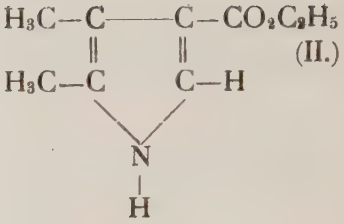
sondern eine der beiden möglichen Estersäuren



Die Entscheidung darüber, welche der beiden Carboxäthylgruppen verseift ist, war mir nicht möglich. Der einfachste Weg hierzu war der, durch Kohlensäureabspaltung den Monocarbonsäureester zu gewinnen

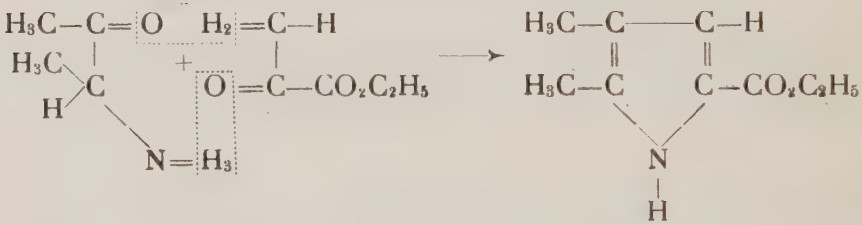


(I.)



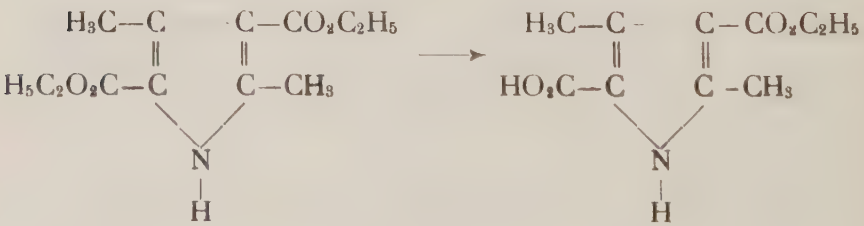
(II.)

und dessen Konstitution durch Vergleich mit dem eventuellen Reaktionsprodukt von Amidobutanon und Brenztraubensäureester zu ermitteln:

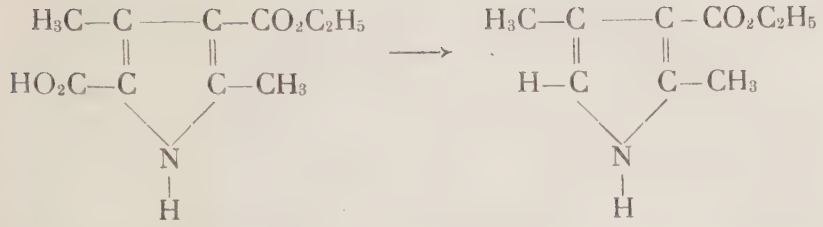


Es gelang jedoch auch in diesem Fall die Reaktion mit Brenztraubensäure nicht, zumal da das Amidobutanon oxydativen Einflüssen noch weit eher erliegt, als das Amidoaceton.

Mit einiger Wahrscheinlichkeit kann man jedoch annehmen, daſs für die Estersäure die Formel II in Betracht kommt. Knorr konnte bei der Estersäure, die er durch teilweise Verseifung des α-β′-Dimethylpyrrol-α′-β-dicarbonsäureesters erhielt,



beweisen, daſs die α-Carboxäthylgruppe verseift wurde. Er konnte durch Kohlensäureabspaltung den α-β′-Dimethylpyrrol-β-carbonsäureester gewinnen



den er auch durch gemeinsame Reduktion von Acetessigester und Isonitrosoaceton darstellen konnte, und den ich aus Acetessigester und Amidoaceton (s. Seite 43) erhalten habe.

Da nun in beiden Fällen Dimethylpyrroldicarbonsäureester, wenn auch von wesentlich verschiedener Konstitution, vorliegen, so ist der Analogieschluſs, daſs auch im ersteren Falle die α-Carboxäthylgruppe verseift wird, einigermaſsen berechtigt.

Zur Darstellung der α-β-Dimethylpyrrol-α'-β'-dicarbonestersäure wurden 19 g (= 1 Mol) Oxalessigester in der Kälte in überschüssiger (3 Mol) Kalilauge gelöst und 12,5 g (= 1 Mol) Amidobutanonchlorhydrat hinzugefügt. Die Bildung von Tetramethylpyrazin ist ziemlich beträchtlich, weshalb es sich empfiehlt, dasselbe durch Ausäthern vor der weiteren Verarbeitung des entstandenen Pyrrolkörpers zu entfernen. Die Estersäure fällt beim vorsichtigen Ansäuern der alkalischen Lösung in der Kälte aus, wobei ein geringer Überschuſs an freier Mineralsäure bereits eine teilweise Kohlensäureabspaltung aus der Estersäure veranlaſst. Die Estersäure ist in Wasser und Äther schwer, in Alkohol leichter löslich. Aus Alkohol umkristallisiert bildet sie kurze, abgestumpfte rein weiſse Prismen, die bei 201° unter Kohlensäureabspaltung schmelzen.

Die Ausbeute an Estersäure überschritt bei dieser Versuchsanordnung und einer Reaktionsdauer von etwa 4—5 Tagen nie fünf Prozent (bezogen auf das angewandte Butanon). Herr K. Wilke, der die weitere Verfolgung dieser Versuche übernommen hat, teilt mir mit, daſs bei der Darstellung in gröſserem Maſsstabe und bei allmählichem Zusatz des notwendigen Alkalis, wodurch der Zersetzung des Oxalessigesters Einhalt getan wird, es ihm gelungen sei, die Ausbeute bis auf etwa zwanzig Prozent zu steigern.

Die Analyse der Estersäure ergab:

0,1650 g Subst.: 0,3462 g CO_2, 0,0944 g H_2O.
0,1445 g Subst.: 8,9 ccm N (bei 24°, 717 mm).

$C_{10}H_{13}NO_4$:

Ber.: 56,87% C	6,16% H	6,63% N.
Gef.: 57,22% C	6,40% H	—
—	—	6,68% N.

b) α-β-Dimethylpyrrol-β′(α′)carbonsäure.

Durch 20stündiges Kochen am Rückflufskühler mit überschüssigem etwa 20prozentigem Kali wurde die Estersäure verseift, und die entstandene Carbonsäure durch Ausäthern der angesäuerten Lösung gewonnen. Durch Umkristallisieren aus Äther-Petroläther konnte die Säure gereinigt werden; sie scheidet sich dabei flockig aus und bleibt auch nach mehrmaligem Umfällen schwach rosarot gefärbt. Die so entstandene α-β-Dimethylpyrrol-β′(α′)-monocarbonsäure schmilzt zwar konstant bei 188°, ist aber noch nicht absolut rein. Die Analysenresultate weisen darauf hin, dafs die Umwandlung in die Monocarbonsäure nicht ganz vollkommen ist, dafs vielmehr auch geringe Mengen von Dicarbonsäure erhalten bleiben:

0,1287 g Subst.: 10,7 ccm N (bei 17°, 715 mm).
0,1529 g Subst.: 13,4 ccm N (bei 19°, 713 mm).

$C_7H_9NO_2$:

Ber.: 10,07% N.		
Gef.: 9,24% N	9,61% N.	

c) α-β-Dimethylpyrrol.

Die Kohlensäureabspaltung wurde durch Erhitzen der α-β-Dimethyl-β′(α′)-pyrrolcarbonsäure auf 190—195° im Kohlensäurestrom ausgeführt; das farblos überdestillierende Öl wurde im Vakuum rektifiziert, wobei es konstant bei 62° und 11 mm Vakuum überging.

Die Analyse ergab:

0,1335 g Subst.: 0,3715 g CO_2, 0,1148 g H_2O.
0,1189 g Subst.: 15,9 ccm N (bei 15°, 702 mm).

C_6H_9N:

Ber.: 75,79% C	9,47% H	14,74% N.
Gef.: 75,89% C	9,62% H	—
—	—	14,64% N.

Der Geruch des reinen α-β-Dimethylpyrrols erinnert an den des β-Methylpyrrols und ist von dem der anderen Pyrrolhomologen leicht zu unterscheiden. Mit Sublimatlösung gibt das α-β-Dimethylpyrrol einen amorphen weifsen Niederschlag, seine ätherische Lösung scheidet mit der berechneten Menge $^1/_5$ n-Diazobenzolchloridlösung durchgeschüttelt keinen Azofarbstoff aus, doch konnten durch Eindunsten der Ätherlösung geringe Mengen eines oberflächlich stahlblau glänzenden Körpers gewonnen werden, der in gepulvertem Zustand eine dunkelrote Farbe besitzt.

Auffallend ist das Verhalten des α-β-Dimethylpyrrols gegenüber wäfsrig-ätherischer Pikrinsäurelösung. Das Pikrat fällt erst nach längerem Stehen in der Kälte als hellgelber Niederschlag aus. Aus Alkohol umkristallisiert, bildet es starkverfilzte biegsame Nädelchen vom Schmelzpunkt 146,5°.

Die Analyse des Pikrats ergab, dafs es im Gegensatz zu allen anderen bisher untersuchten Pyrrolpikraten nicht aus 1 Mol des Pyrrols und 1 Mol Pikrinsäure gebildet ist, sondern vielmehr aus 2 Mol α-β-Dimethylpyrrol und 1 Mol Pikrinsäure:

0,1472 g Subst.: 0,2786 g CO_2, 0,0714 g H_2O.
0,1108 g Subst.: 17,5 ccm N (bei 27°, 719 mm).

$C_{18}H_{21}N_5O_7$:

Ber.: 51,55% C	5,01% H	16,71% N.
Gef.: 51,62% C	5,43% H	—
—	—	17,00% N.

Die Synthese des α-β-Dimethylpyrrols wie die des α-β-β′-Trimethylpyrrols gewann besonderes Interesse dadurch, dafs diese beiden Pyrrole von Piloty und Thannhauser bei der Kalischmelze des Bilirubins erhalten wurden und durch die oben beschriebenen Pikrate identifiziert werden konnten. Das α-β-β′-Trimethylpyrrol erhielt Piloty auch noch bei der Kalischmelze des Hämatoporphyrins neben anderen Pyrrolhomologen.

Lebenslauf.

Ich, Paul Hirsch, wurde am 13. Dezember 1887 zu Hanau am Main geboren, wo ich von Ostern 1894 bis Ostern 1903 die Oberrealschule besuchte. Von Ostern 1903 bis Ostern 1906 besuchte ich das Wöhler-Realgymnasium zu Frankfurt am Main, das ich mit dem Zeugnis der Reife verliefs. Von Ostern 1906 ab studierte ich in Freiburg i. B. und München Chemie.